

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Cirugía



**IMPACTO DEL TRATAMIENTO CON ALENDRONATO
MÁS CALCIO Y VITAMINA D VERSUS CALCIO Y
VITAMINA D EN PACIENTES OSTEOPORÓTICOS QUE
HAN SUFRIDO UNA FRACTURA DE CADERA.**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

David Cecilia López

Bajo la dirección de los doctores
Carlos Resines Erasun
Federico Hawkins Carranza
Esteban Jódar Gimeno

Madrid, 2009

- **ISBN: 978-84-692-4083-0**

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



TESIS DOCTORAL

**IMPACTO DEL TRATAMIENTO CON ALENDRONATO MÁS CALCIO Y
VITAMINA D VERSUS CALCIO Y VITAMINA D EN PACIENTES
OSTEOPORÓTICOS QUE HAN SUFRIDO UNA FRACTURA DE CADERA.**

DAVID CECILIA LÓPEZ

Directores de la tesis:

**Prof. Carlos Resines Erasun
Prof. Federico Hawkins Carranza
Prof. Esteban Jódar Gimeno**

Madrid, 2008

**A Gemma, Laura y Jorge por todas las horas que os he robado
realizando este trabajo**

GRACIAS POR ESTAR SIEMPRE A MI LADO

AGRADECIMIENTOS:

Al Profesor Federico Hawkins Carranza, por introducirme en el campo del metabolismo óseo, por las facilidades que en todo momento me dió, y por el estímulo constante que supo mantener en mí.

Al Profesor Carlos Resines Erasun, al que le debo mucho más que esta tesis doctoral, por la confianza y el apoyo incondicional que me ha brindado a lo largo de tantos años y en el que siempre encuentro al lado de un jefe a un amigo.

Al Profesor Esteban Jódar Gimeno por su ayuda y consejos en todo tipo de momentos. Su dominio del metabolismo óseo y su dedicación de tantas horas han convertido lo complejo en sencillo.

A la Profesora Cristina Fernández Pérez de la Unidad de Apoyo a la Investigación del Hospital Clínico San Carlos por su ayuda en una de las partes más laboriosas de este trabajo, como ha sido el estudio estadístico.

A la Dra. Carmela Vargas Gallego del Servicio de Bioquímica del Hospital 12 de Octubre por su colaboración en la obtención de las determinaciones analíticas.

A Dña. Delfina Puente Melgar, del Servicio de Endocrinología y Metabolismo del Hospital 12 de Octubre por la sobrecarga de trabajo a la que por mi culpa se ha sometido realizando tantas densitometrías.

Al Dr. Fernando Jara Sánchez, mi actual Jefe de Sección y a mis compañeros del Hospital 12 de Octubre que desinteresadamente, de una forma u otra han colaborado en la consecución de este trabajo y por supuesto a los pacientes a quienes va dedicado el trabajo, con la esperanza de que en alguna forma salgan beneficiados con él.

Al Profesor Rafael Olaguíbel Álvarez-Valdés, con quien realicé mi formación como Médico Interno Residente, cuyas enseñanzas y ejemplo profesional me ha guiado en la forma de entender y sentir nuestro oficio, por lo que por este motivo creo que esta tesis también es suya.

A mis padres, que todo debo y no siempre he sabido reconocérselo adecuadamente.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	8
I.1. FISIOLÓGÍA ÓSEA	9
I.1.1. Tipos de hueso	9
I.1.1.1. Hueso reticular	
I.1.1.2. Hueso maduro	10
I.1.1.2.1. Hueso cortical o compacto	10
I.1.1.2.2. Hueso esponjoso, trabecular o plexiforme	10
I.1.2. Composición del tejido óseo	11
I.1.2.1. Matriz ósea	11
I.1.2.1.1. Sustancia intercelular. Fibras colágenas	11
I.1.2.2. Células óseas	12
I.1.2.2.1. Osteoblastos	13
I.1.2.2.2. Osteocitos	13
I.1.2.2.3. Osteoclastos	14
I.1.2.3. Fracción inorgánica o componente mineral	15
I.1.3. Tipos de osteogénesis	15
I.1.3.1. Osificación membranosa o directa	15
I.1.3.2. Osificación endcondral o cartilaginosa	15
I.1.4.- Remodelado óseo	16
I.1.4.1. Funciones del fenómeno de remodelación ósea	17
I.1.4.2. Regulación del remodelado óseo	17
I.1.4.2.1. Factores hormonales	17
I.1.4.2.2. Factores autocrinos y paracrinos	18
I.1.4.2.3. Sistema RANK-RANKL-OPG	19
I.1.4.2.4. Factores mecánicos	19
I.1.4.3. Modificaciones del funcionamiento de la unidad de remodelación	19
I.1.4.3. Evolución de la masa ósea	20
I.2. OSTEOPOROSIS	22
I.2.1. Definición y generalidades sobre la osteoporosis	22

I.2.1.1. Definición de la enfermedad	22
I.2.1.2 . Clasificación	24
I.2.1.3.Incidencia y prevalencia de osteoporosis y fracturas osteoporóticas	27
I.2.1.4.Incidencia y prevalencia de fracturas de cadera	29
I.2.1.5.Datos españoles	31
I.2.1.6.Datos refractura	32
I.2.1.6.1. Cadera contralateral	32
I.2.1.6.2. Otras fracturas	32
I.2.2. Diagnóstico	33
I.2.2.1. Método de cuantificación no invasiva de la masa ósea: Densitometría.	33
I.2.2.2. Interpretación de la densitometría: puntuaciones T y Z	35
I.2.2.3. Criterios diagnósticos de la Organización Mundial de la Salud (OMS)	36
I.2.2.4. Indicaciones para la medición de la masa ósea	37
I.2.2.5. Marcadores bioquímicos del remodelado óseo	38
I.2.2.6. Marcadores bioquímicos de formación ósea	39
I.2.2.7. Marcadores bioquímicos de resorción ósea	41
I.2.3. Fracturas osteoporóticas. Magnitud del problema	42
I.2.3.1. Costes sociosanitarios	42
I.2.3.2. Morbimortalidad	44
 I.3. TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS	 45
I.3.1. Tratamiento médico	45
I.3.1.1. Calcio y vitamina D	45
I.3.1.2. Calcitonina	46
I.3.1.3. Estrógenos	46
I.3.1.4. Raloxifeno	47
I.3.1.5. Tibolona	48
I.3.1.6. Bifosfonatos	48
I.3.1.7. Hormona paratiroidea	54
I.3.1.8. Ranelato de estroncio	55
I.3.2. Tratamiento quirúrgico de las fracturas de cadera	56
I.3.2.1. Generalidades	56

I.3.2.2. Clasificación	57
I.3.2.3. Fracturas intracapsulares (subcapitales)	59
I.3.2.3.1. Reducción y osteosíntesis	59
I.3.2.3.2. Sustitución protésica	61
I.3.2.4. Fracturas extracapsulares (intertrocantéreas y subtrocantéreas)	63
I.3.2.4.1. Placa tornillo de compresión deslizante	63
I.3.2.4.2. Clavos intramedulares	63
I.4. FUNDAMENTOS PARA EL ESTUDIO	64
II. OBJETIVOS	65
II.1. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	66
II.1.1. Objetivo Primario	66
II. 1.2. Objetivos Secundarios	66
III. MATERIAL Y MÉTODOS	68
III.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	69
III.1.1. Criterios de inclusión	69
III.1.2. Criterios de exclusión	69
III.1.3. Descripción del tratamiento y definición de la exposición	70
III.1.4. Selección del grupo control	70
III.1.5. Predeterminación del tamaño muestral y análisis estadístico	71
III.1.6. Variables e instrumentos de medida. Definición y descripción de las mediciones	72
III.1.6.1. Variable principal de efectividad del tratamiento. Datos densitométricos	72
III.1.6.2. Variables de evaluación del cambio porcentual de marcadores de formación y resorción ósea	
III.1.6.3. Variables de evaluación clínica	73
III:1.7. Aspectos éticos	74
III.1.7.1. Hoja de información y formulario de consentimiento	74
III.1.7.2. Protección de datos	74

III.1.8. Cuaderno de recogida de datos y base Access	74
III.2. PROCESO CLÍNICO	74
III.3. PROTOCOLO DEL ESTUDIO	76
III.3.1. Analítica básica	76
III.3.2. Hormonas	77
III.3.2.1. Determinación de Vitamina D	77
III.3.2.2. Determinación de PTH	77
III.3.2.3. Determinación de Hormonas tiroideas	77
III.3.3. Marcadores de remodelado	78
III.3.3.1. Determinación de β -CTX en suero	78
III.3.3.2. Determinación de Fosfatasa Alcalina Osea	79
III.3.3.3. Determinación de osteocalcina	79
III.3.4. Radiología	79
III.3.5. Determinación de la masa ósea (densidad mineral ósea)	80
IV. RESULTADOS	83
IV.1. ESTUDIO TRANSVERSAL	84
IV.1.1. Características generales de los pacientes	84
IV.1.2. Influencia del sexo	91
IV.1.3. Influencia del tipo de fractura	94
IV.1.4. Influencia de las concentraciones de vitamina D	99
IV.2. ESTUDIO LONGITUDINAL	107
IV.2.1. Comparabilidad de grupos según asignación basal	107
IV.2.2. Comparabilidad de grupos según tasa de abandonos	110
IV.2.3. Evolución de la densidad mineral ósea	118
IV.2.3.1. Análisis por intención de tratar	118
IV.2.3.1.1 Eficacia global	118
IV.2.3.1.2. Eficacia por estratos	120
IV.2.3.2. Análisis por protocolo	128
IV.2.3.2.1. Eficacia global	128
IV.2.3.2.2. Eficacia por estratos	130

IV.2.4. Evolución de las variables analíticas	138
IV.2.5. Evolución de las variables funcionales	144
IV.2.6. Características globales de pacientes con mala evolución	146
IV.2.6.1. Refracturas	146
IV.2.6.2. Exitus	146
IV.2.7. Efectos adversos	152
V. DISCUSIÓN	153
V.1. MAGNITUD DEL PROBLEMA	154
V.2. ESTUDIO DE LA POBLACION AFECTA	155
V.2.1. Características generales de los pacientes	155
V.2.2. Influencia del sexo	156
V.2.3. Influencia del tipo de fractura	156
V.2.4. Influencia de las concentraciones de vitamina D	157
V.3. ESTUDIO LONGITUDINAL	160
V.3.1 .Eficacia del ALN en el tratamiento para la osteoporosis	160
V.3.1.1.Cambio porcentual medio de DMO en la localización de cadera total (CT) ,en otras subregiones y en columna lumbar	162
V.3.1.2. Cambio porcentual medio de los marcadores de formación y resorción ósea	164
V.3.1.3. Evolución de las variables funcionales	167
V.3.2. Análisis de la mortalidad, tasa de refracturas y efectos adversos.	167
V.4. CONSIDERACIONES FINALES	170
VI. CONCLUSIONES	172
VII. ANEXO I	175
VIII. BIBLIOGRAFÍA	179

I. INTRODUCCIÓN

I.1. FISIOLÓGÍA ÓSEA

El hueso es un tejido conectivo especializado que junto con el cartílago forman el sistema esquelético. Estos tejidos tienen tres funciones: (1) mecánica, como soporte y lugar de inserción muscular; (2) protección, de órganos vitales y médula ósea; y (3) metabólica, como reserva de iones, sobre todo calcio y fósforo, para el mantenimiento de la homeostasis sérica, que es esencial para la vida.

I.1.1. TIPOS DE HUESO

Desde el punto de vista estructural existen dos grupos fundamentales según la orientación y grosor de sus fibras.

- Hueso Reticular, también llamado hueso inmaduro, primitivo o fibrilar.
- Hueso Maduro, secundario o laminar, que histológicamente está organizado en múltiples capas y se estructura a su vez en:
 - Hueso cortical, compacto o denso.
 - Hueso esponjoso, trabecular o plexiforme.

I.1.1.1. HUESO RETICULAR

El hueso primario o inmaduro se encuentra durante el desarrollo embrionario y en el recién nacido y se va transformando progresivamente en hueso laminar o maduro a partir de los 4 años. En el adulto quedan restos de hueso inmaduro en zonas de inserción ligamentosa y tendinosa, alveolos dentarios y en los márgenes de las suturas craneales y en los huesecillos del oído. Existen situaciones en las que también hay hueso inmaduro, como son la primera etapa de la formación del callo de fractura y en situaciones patológicas como en la enfermedad de Paget, la osteogénesis imperfecta, hiperparatiroidismo y en metástasis óseas.

El hueso primario o inmaduro presenta una disposición arbitraria y desordenada de las fibras colágenas y las células no siguen ningún patrón de disposición específico. Por este motivo este hueso es más flexible y débil con mayor capacidad de deformación. Es un hueso con más células, más colágena y menos mineral que el hueso maduro.

I.1.1.2. HUESO MADURO

El hueso secundario, maduro o laminar, es un hueso estructurado, con las fibras colágenas dispuestas de forma específica en función de las cargas que debe soportar. Forma una serie de láminas sobre la matriz ósea preexistente, de forma ordenada. Microscópicamente se presenta de dos formas según sea la proporción entre tejido óseo y medular. El hueso cortical y trabecular están formados por las mismas células y la misma matriz, pero existen diferencias estructurales y funcionales. La primera diferencia es cuantitativa: el 80-90% del hueso cortical está calcificado mientras sólo el 15-25% del hueso trabecular lo está (el resto está ocupado por médula ósea, vasos, y tejido conectivo) siendo su volumen mucho mayor, lo que conlleva la diferencia funcional: el hueso cortical tiene una función principalmente protectora y el hueso trabecular una función metabólica.

1.1.1.2.1. Hueso Compacto o Cortical

El hueso cortical o compacto supone casi cuatro veces el volumen del hueso trabecular y se distribuye principalmente en la zona diafisaria de los huesos largos estando compuesto por una serie de unidades de láminas óseas dispuestas concéntricamente entre sí en número de 8-15. Cada unidad de este tipo se llama osteona y es la unidad funcional fundamental del hueso cortical. Las osteonas están interconectadas entre sí formando una estructura conocida como sistema Haversiano, pues en el centro de cada osteona discurre el conducto de Havers en el que se encuentran los vasos. Los conductos se unen entre sí mediante los conductos de Wolkman. El espacio existente entre las osteonas se ocupa por otras láminas óseas que forman los sistemas laminares intersticiales. Los osteocitos se disponen en las láminas óseas y se conectan entre sí por prolongaciones que emiten, pero estas conexiones solo existen entre los osteocitos de una misma osteona.

1.1.1.2.2. Hueso Esponjoso, Trabecular o Plexiforme

Está formado por un sistema de trabéculas que forman una red tridimensional orientada en función de las cargas que reciben. Las fibras colágenas de estas trabéculas se orientan en función de esas fuerzas estando paralelas en cada capa, pero la

orientación cambia de una capa a otra. Las zonas metafisarias de huesos largos y las cavidades medulares de los huesos cortos son las zonas donde predominan. Las cavidades formadas por esta red trabecular es el asiento de la médula ósea. El hueso esponjoso tiene un área de superficie 20 veces mayor por unidad de volumen que el hueso cortical y responde más rápidamente que el cortical a los cambios provocados por las sollicitaciones mecánicas y se caracteriza por una gran capacidad de remodelado, siendo por tanto el más activo metabólicamente.

I.1.2. COMPOSICIÓN DEL TEJIDO ÓSEO

El tejido óseo tiene unas características similares a las de cualquier otro tejido conjuntivo del organismo con las particularidades de una mayor dureza por el proceso de mineralización que hay en su interior. El tejido óseo consta de unos elementos celulares y un componente extracelular o matriz que a su vez está compuesto de una parte orgánica y otra mineral. En cualquier caso las células del tejido óseo quedan incluidas dentro de la fracción orgánica.

I.1.2.1. MATRIZ ÓSEA

Representa el 30% del peso del hueso seco. Se compone en un 2% por células y en un 98% por sustancia intercelular.

I.1.2.1.1. Sustancia Intercelular. Fibras Colágenas

Representa el 98% del componente orgánico del tejido óseo (el otro 2% son las células). En su mayor parte es colágeno de tipo I dispuesto en fibras y un 5-10% son proteínas no colágenas también secretadas por los osteoblastos, con funciones reguladoras del proceso de mineralización. El colágeno transmite al hueso una eficaz resistencia a la tracción. El colágeno se compone de tres cadenas de polipéptidos formando una molécula estable en forma de triple hélice. Las moléculas se alinean entre sí formando las fibrillas de colágeno, que se agrupan en haces para formar la definitiva fibra de colágeno. Son fibras ricas en aminoácidos, principalmente hidroxiprolina. La orientación de las fibras de colágeno cambia de capa a capa lo que da la típica estructura

lamelar que se observa en el microscopio electrónico. Esta organización permite la mayor densidad de colágeno por unidad de volumen de tejido.

Las proteínas no colágenas son producto de los osteoblastos. Una de ellas es la osteocalcina, que sirve como marcador bioquímico de la actividad osteoblástica. El 1% de las proteínas no colágenas son los llamados factores de crecimiento cuyo función es la regulación metabólica de las distintas células óseas. Algunos de estos factores de crecimiento son las proteínas morfogenéticas óseas (BMP), el factor B de transformación de crecimiento, el factor de crecimiento fibroblástico, el factor de crecimiento plaquetario y el factor de crecimiento insulínico (IGF-1). Hay un aumento continuo de los factores de crecimiento descritos consecuencia de los avances en el campo de la bioquímica y biología molecular. Una de las aplicaciones clínicas más importante de estos factores está en el campo de la reparación ósea como acelerante de la consolidación en casos de pseudoartrosis y como inductor de la fusión ósea.

Alrededor del colágeno y las células se encuentra la denominada sustancia fundamental o sustancia amorfa, invisible al microscopio óptico salvo que se tiña con sales de plata, pero bien visible con microscopia electrónica. Esta sustancia es rica en proteoglicanos y mucopolisacaridos. Los proteoglicanos se denominan también mucopolisacaridos y consisten en ácido hialurónico con una subunidad de condroitínsulfato y keratánsulfato unidas a un núcleo proteico.

I.1.2.2. CÉLULAS ÓSEAS

El componente celular del hueso, que representa el 2% de la matriz orgánica, es el responsable del remodelado óseo. Los dos tipos celulares más importantes son los osteoclastos (responsables de la resorción) y los osteoblastos (encargados de la formación). Derivan de estirpes celulares diferentes: los osteoblastos proceden de un precursor mesenquimal pluripotencial de la médula, que puede diferenciarse hacia otros tipos celulares como adipositos y miocitos, mientras que los osteoclastos derivan de un precursor del compartimento hematopoyético, denominado unidad formadora de colonias de granulocitos-macrófagos (CFU-GM). Los precursores osteoclásticos no pueden desarrollarse en ausencia de las células del mesénquima. A pesar de estas diferencias, tanto en su procedencia como en su morfología y función, existe una compleja interrelación entre ambas células que justifica un estrecho acoplamiento entre la

resorción y la formación. Este acoplamiento condiciona que en condiciones normales la cantidad de hueso nuevo formado sea igual a la cantidad destruida, de manera que la masa ósea se mantiene estable, sin pérdida ni ganancia (Parfitt AM, 1996).

I.1.2.2.1. Osteoblastos

Los osteoblastos son células formadoras de hueso, los responsables de la producción de la matriz ósea (colágeno y sustancia fundamental) mediante la producción de una sustancia llamada osteoide que es la que sufre el proceso de mineralización. Aparecen en grupos de 100-400 osteoblastos por lugar de formación ósea. Los osteoblastos derivan de células mesenquimales precursoras llamadas preosteoblastos que se encuentran en las superficies perióstica y endóstica de los huesos largos, así como de células fibroblásticas del sistema reticuloendotelial. La diferenciación de la célula mesenquimal precursora a preosteoblasto se hace por la influencia de factores de crecimiento como el factor de crecimiento fibroblástico, la proteína ósea morfogenética y las proteínas Wnt que precisan de los factores de transcripción Runx2 y Osterix. Los osteoblastos son células voluminosas con núcleo grande. El protoplasma es basófilo, con un aparato de Golgi muy desarrollado, signo de la gran actividad de síntesis proteica que desarrollan. La membrana plasmática es característicamente rica en fosfatasa alcalina (cuya concentración sérica es signo indirecto de la formación ósea) y tiene receptores para la PTH y prostaglandinas, pero no para la calcitonina. También expresan receptores esteroideos para la vitamina D y estrógenos, así como varias moléculas de adhesión (integrinas) y receptores para citoquinas del sistema RANK-RANKL- Osteoprotegerina (OPG) (Mundy GR, 2003).

I.1.2.2.2. Osteocitos

Los osteoblastos se transforman en osteocitos cuando quedan atrapados en la matriz mineralizada que han formado ellos mismos tras la mineralización de la sustancia osteoide en las llamadas lagunas osteocíticas (25.000/mm³ de hueso). El área total en un adulto de las lagunas osteocíticas oscila entre 1000-5000 metros cuadrados. Su forma es muy variable y depende de su localización en profundidad y según se trate de un hueso maduro o inmaduro. Cuanto más maduros, son de menor volumen al tener menos

organelos para la síntesis de proteínas y se localizan más en profundidad. Los conductos calcóforos son unos canalículos que salen de estas lagunas a través de los cuales se disponen las prolongaciones osteocitarias. Estas prolongaciones son típicas de estas células y sirven de interconexión entre los osteocitos. Las lagunas pueden encontrarse parcialmente vacías en algunos estados como la osteonecrosis y en tejido óseo osteoporótico (Baron R, 2003).

I.1.2.2.3. Osteoclastos

Los osteoclastos son las células responsables de la destrucción ósea (resorción). Derivan de precusores hematopoyéticos que también dan lugar a los monocitos y macrófagos. Los osteoclastos son células gigantes redondeadas multinucleadas (4-20) con un protoplasma rico en fosfatasa ácida. Se sitúan en contacto con hueso calcificado en las llamadas lagunas de Howship, cavidades que forman resultado de la resorción ósea, resorción que realizan mediante la secreción de lisozimas y colagenasas en un ambiente ácido. Son células con grandes y complejos aparatos de Golgi alrededor de cada núcleo. Una característica típica es el borde rizado o en cepillo de la membrana plasmática, y altamente móvil. Se considera que esta es la estructura que erosiona y destruye el hueso. La microscopía electrónica permite ver que son algo parecido a microvellosidades que pasan a través de la superficie del hueso, entrando en contacto con el colágeno. La zona central de la membrana plasmática tiene gran cantidad de actina (zona clara o zona de sellado) que sirve para unir a la célula con la superficie ósea. La unión de la célula a la matriz se realiza mediante receptores de integrinas (sobre todo $\alpha v \beta 3$, $\alpha v \beta 5$, y $\alpha 2 \beta 1$) que precisan de activación por diversas moléculas señal para tener adhesión y motilidad celular (c-Src, Pyk2, Cbl, gelsolin). En la zona de contacto la membrana plasmática del osteoclasto crea un pH ácido mediante la producción de hidrogeniones a través de la anhidrasa carbónica que solubiliza los minerales óseos (bomba de protones) y segrega una proteasa ácida que extrae los componentes orgánicos de la matriz por proteólisis ácida. La membrana también expresa RANK, receptor para RANKL, factor estimulante de colonias de macrófagos y receptores de calcitonina capaces de inactivar rápidamente al osteoclasto (Mundy GR, 2003).

I.1.2.3. FRACCIÓN INORGÁNICA O COMPONENTE MINERAL

Aparece por la mineralización que ocurre en el seno de la matriz y es el 70% del peso seco del hueso (el 30% es la fracción orgánica compuesta por las células y la sustancia intercelular). La mayor parte del material mineral del hueso corresponde a la hidroxiapatita $[3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2(\text{OH})_2]$. Los cristales de hidroxiapatita se disponen en las fibras de colágeno y tienden a orientarse en la misma dirección que ellas. Esta unión entre el colágeno y la hidroxiapatita es la que da al hueso sus propiedades mecánicas. Son cristales pequeños (20-80 nm longitud y 2-5 nm grosor) planos y hexagonales. A su alrededor existe una capa hidratante con agua e iones (Cl, Na y Mg). Los cristales minerales del hueso corresponden al 99% de calcio del organismo, 85% del fósforo y el 40-60% del sodio (Baron R, 2003).

I.1.3. TIPOS DE OSTEOGÉNESIS

I.1.3.1. OSIFICACIÓN MEMBRANOSA O DIRECTA

La producción de hueso se realiza directamente sobre el mesénquima primitivo que sufre inicialmente un aumento de vascularización y se forma una sustancia de tipo osteoide sobre la que se van depositado los cristales de hidroxiapatita. La osificación se realiza de forma excéntrica. Son ejemplos de esta osificación los huesos de la bóveda craneal, la clavícula, y el maxilar inferior.

I.1.3.2. OSIFICACIÓN ENCONDRALE O CARTILAGINOSA

Este tipo es del que participan la mayoría de los huesos del organismo. Aquí el mesénquima primitivo se transforma primero en tejido cartilaginoso alrededor de la quinta semana de desarrollo embrionario y en la séptima aparece un centro de osificación de la matriz donde los osteoblastos forman hueso inmaduro, es el centro de osificación primario. Tras el nacimiento en los extremos cartilaginosos de los huesos largos aparecen los núcleos de osificación secundarios responsables del crecimiento en longitud.

I.1.4. REMODELADO ÓSEO

El remodelado óseo es el fenómeno fisiológico de continua renovación al que está sometido el hueso. Tras la madurez y conseguido el pico de masa ósea, este proceso de remodelado se prolonga durante toda la vida. El remodelado óseo es el resultado de dos actividades básicas: la destrucción del hueso (resorción) y su posterior formación. Este proceso se realiza siempre de forma que la estructura del hueso recién formado se adapte mejor a los estímulos mecánicos que actúan sobre él (Ley de Wolff) (Tobin WJ, 1968) y sirve como mecanismo de reparación en caso de fracturas. La interrelación entre ambas acciones es compleja, de tal forma que en condiciones normales la cantidad de hueso nuevo formado es igual a la cantidad destruida, de manera que la masa ósea se mantiene estable, sin pérdida ni ganancia (Parfitt AM, 1996).

El sustrato fundamental del proceso de remodelado está constituido por las denominadas “unidades de remodelado óseo”, que se distribuyen por la superficie de las trabéculas, la cara endostal del hueso cortical y los canales vasculares del interior del hueso. En condiciones normales, un 10% solamente de la superficie disponible se encuentra siendo remodelada. Las unidades de remodelado renuevan al cabo de un año un 3-4% del hueso cortical y un 25-30% del trabecular.

Los osteoclastos destruyen hueso produciendo las lagunas de Howship en el hueso trabecular y los canales de Havers en el hueso cortical, para que posteriormente las células del sistema reticuloendotelial completen la destrucción en las lagunas óseas formadas eliminando las proteínas colágenas y no colágenas delimitando el límite de la resorción y el lugar de la formación del hueso nuevo cuando los precursores de los osteoblastos emigren a la superficie del hueso y depositen nueva matriz.

En el ciclo de renovación ósea se distinguen cinco fases: activación, resorción, inversión, formación y quiescencia (Eriksen EF, 1986). Todo el proceso se completa entre 3 a 5 meses.

La entidad morfológica formada se denomina unidad estructural básica en el hueso trabecular u osteona en el hueso cortical.

I.1.4.1. FUNCIONES DEL FENÓMENO DE REMODELACIÓN OSEA

Las principales funciones del remodelado óseo son el mantenimiento y la adecuación de las características mecánicas del hueso, y su disposición para atender a los requerimientos de la homeostasis mineral del organismo. Su utilidad en la regulación del equilibrio ácido-base es otra de sus funciones, ya que el hueso es la principal fuente de bicarbonato. Por otro lado, durante la resorción ósea se liberan factores de crecimiento y citoquinas, necesarias para el funcionamiento adecuado de la médula ósea.

I.1.4.2. Regulación del Remodelado Óseo

Todas las fases anteriormente comentadas deben estar controladas, siendo los puntos clave de la regulación, la “activación” de los osteoclastos y el “acoplamiento” de los osteoblastos a los osteoclastos. El remodelado óseo está modulado tanto por factores humorales como mecánicos. Entre los factores humorales destacan las hormonas que actúan de forma sistémica y los factores autocrinos y paracrinos que actúan localmente (Manolagas SC, 2000).

I.1.4.2.1. Factores Hormonales

Constituidos por las denominadas “hormonas calciotropas” (parathormona o PTH, calcitriol o $1,25(\text{OH})_2$ vitamina D y calcitonina), las hormonas sexuales (andrógenos y estrógenos), la hormona tiroidea, los glucocorticoides, la hormona de crecimiento y la leptina.

La PTH y la vitamina D estimulan de manera crónica la resorción ósea, manteniendo constante la calcemia sérica. En esta función colaboran el riñón y el intestino, ambos órganos diana de estas hormonas. El efecto de la PTH sobre el osteoclasto se cree que es indirecto mediante la inducción en los osteoblastos de RANKL aunque no puede descartarse una activación directa, pues los osteoclastos de los mamíferos expresan receptores de PTH.

La calcitonina inhibe la resorción ósea de forma tiempo dependiente y por eso los pacientes con hipercalcemia tratados con calcitonina responden un periodo limitado de tiempo tras el cual la hipercalcemia recidiva (generalmente 48-72 horas). La calcitonina actúa sobre la membrana del osteoclasto que se contrae e inhibe la resorción. Asimismo provoca la disolución de los osteoclastos maduros en células mononucleares y también tiene un mecanismo inhibitorio a nivel de células precursoras de osteoclastos (Deftos LJ, 2003).

Las hormonas sexuales y los glucocorticoides inhiben la resorción ósea, mientras que la tiroxina y la GH la estimulan. Se ha postulado recientemente el papel de la leptina en la inhibición de la formación ósea.

El exceso de hormona tiroidea puede provocar osteoporosis y los glucocorticoides estimulan la resorción ósea porque favorecen el descenso de la absorción de calcio provocando también osteoporosis. Los estrógenos reducen la formación de citoquinas cuyo descenso produce resorción osteoclástica hecho básico en la osteoporosis postmenopáusia.

I.1.4.2.2. Factores Autocrinos y Paracrinos

Estos factores son numerosos y constituyen un entramado funcional, en el que unos determinan o modifican la acción de otros.

En el desarrollo de los osteoclastos se han implicado citoquinas y factores estimuladores de colonias: interleuquinas (IL-1, IL-3, IL-6, IL-11), el factor de necrosis tumoral (TNF), el factor estimulador de las colonias de monocitos-macrófagos (M-CSF) y el factor inhibidor de la leucemia (LIF). Entre los factores estimuladores de los osteoblastos se incluyen el factor transformante- β (TGF- β), las proteínas morfogenéticas del hueso (BMP), el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF-I e IGF-II). El TGF- β también inhibe la apoptosis osteoblástica.

Los factores locales son producidos por células óseas, células sanguíneas (monocitos y linfocitos) y de la médula ósea, incluidas las del estroma medular. Su

síntesis es regulada por las hormonas calciotropas y los estrógenos, y por otro lado, por elementos de la matriz ósea liberados durante la resorción, como los fragmentos del colágeno.

I.1.4.2.3. Sistema RANK-RANKL-OPG

El RANK (Receptor for Activation of Nuclear Factor κ B) es un receptor de los osteoclastos, al que se le une el RANKL (Ligando del Rank), sintetizado en las células de estirpe osteoblástica y del estroma medular. La unión entre RANK y su ligando estimula la proliferación y la actividad de los osteoclastos, al tiempo que disminuye su apoptosis. La osteoprotegerina (OPG) es una sustancia secretada por los osteoblastos, capaz de unirse al RANKL, impidiendo su fusión al RANK. La relación entre ambos (RANKL y OPG) determinan la cantidad de hueso a reabsorber (Aubin JE, 2000).

I.1.4.2.4. Factores Mecánicos

El remodelado óseo se estimula por las propias fuerzas que actúan sobre el hueso. Las trabéculas óseas se disponen siguiendo la dirección de la máxima tracción y presión. Se ha postulado que las células óseas, especialmente los osteocitos, se comporten como auténticos mecanorreceptores.

I.1.4.3. MODIFICACIONES EN EL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIDAD DE REMODELACIÓN.

En condiciones normales la masa ósea se mantiene hasta los 35-40 años, predominando la formación ósea, momento a partir del cual predomina la resorción sobre la formación. A partir de entonces el balance óseo fisiológico es negativo, con mayor cantidad de hueso destruido por los osteoclastos que el formado por los osteoblastos. Este balance negativo determina la pérdida de masa ósea característica de la edad. Pero en determinadas situaciones patológicas, este fenómeno también puede incrementarse.

El aumento del recambio óseo tiene lugar a expensas de un aumento en el número de unidades de remodelación, o de un incremento en la actividad de las mismas, fenómenos que generalmente se dan juntos. La situación resultante se denomina

de alto recambio o remodelado. Cuando las unidades de remodelación están en situación de balance negativo, un incremento de su número determina una intensificación de la pérdida ósea.

Cuando el recambio óseo es excesivo se produce un debilitamiento y destrucción de la microestructura ósea. En el hueso trabecular, las cavidades de resorción crean zonas focales de debilidad que pueden aumentar el riesgo de micro y macrofracturas. En el hueso cortical, se produce una disminución del espesor y un aumento del número de cavidades de resorción, lo que genera canales interconectados que parecen trabéculas. Una baja DMO se asocia a un incremento de la porosidad cortical, y ambos fenómenos se asocian estrechamente a una reducción de la resistencia ósea.

Las situaciones de alto recambio que se dan a lo largo de la vida pueden ser fisiológicas, como la menopausia y el envejecimiento, y patológicas, como el hipertiroidismo, el hiperparatiroidismo, o por la toma de ciertos fármacos osteopenizantes, o la inmovilización prolongada.

I.1.4.3. EVOLUCIÓN DE LA MASA ÓSEA.

El pico de masa ósea es la masa ósea máxima que se alcanza durante la vida. Su disminución es un factor de riesgo para la patogenia de las fracturas osteoporóticas. Por tanto, la forma más eficaz de prevenir esta enfermedad sería potenciar la ganancia de masa ósea en el momento adecuado (Burckhardt P, 1992). Su evolución depende fundamentalmente de factores genéticos, del ambiente hormonal, la actividad física y de la nutrición, siendo obviamente estos dos últimos los más fáciles de modificar.

La edad límite hasta la cual se podrían producir incrementos de masa ósea es todavía objeto de estudio y debate. La DMO vertebral continúa en ascenso entre los 15 y los 20 años en hombres y mujeres (Krabbe S, 1979). Diversos estudios apoyan el aumento de masa ósea vertebral entre los estadios IV y V de Tanner (Gilsanz V, 1991; Grimston SK, 1991), mientras que en otros no se observa incremento más allá del estadio IV (Bonjour JP, 1991; Sentipal JM, 1991).

En otras zonas del esqueleto, el pico de masa ósea se alcanza más tarde, como sucede concretamente en antebrazo y cuello femoral. En ambas localizaciones, la masa ósea puede seguir creciendo después de los 20 e incluso de los 25 años (Geusens

P, 1986; Gallagher JC, 1991); probablemente en relación a la ganancia de masa ósea asociada a fuerzas mecánicas o a la potenciación de determinados grupos musculares (Eickhoff JA, 1993).

En España, en un estudio llevado a cabo en 241 individuos sanos de ambos sexos, midiendo la masa ósea mediante densitometría (DXA) de doble energía de rayos X (DXA) se ha demostrado que en mujeres, el pico de masa ósea total y regional se adquiere entre los 15 y los 19 años, mientras que en los varones no sucede hasta los 25-29 años (Rico H, 1992).

Por lo tanto, el desarrollo del pico de masa ósea puede no ser un fenómeno limitado a la infancia y la pubertad, pudiendo continuar durante la adolescencia y la primera parte de la vida adulta, sobre todo en los varones y en determinadas zonas esqueléticas (Gotfredsen A, 1987; Matkovic V, 1991).

La masa ósea corporal total también presenta diferencias desde el punto de vista sexual ya que característicamente los varones presentan un pico de masa ósea mayor que las mujeres, debido al mayor tamaño de sus huesos prácticamente en todo el esqueleto. Las diferencias intersexo observadas respecto al pico de masa ósea y al tamaño de los huesos son de gran importancia, ya que podrían explicar, al menos en parte, la menor incidencia de fracturas osteoporóticas en los varones en épocas posteriores de la vida.

La pérdida de masa ósea es progresiva a partir de la cuarta década de la vida y se asocia con un aumento del recambio óseo paralelo a la edad (Smith DM, 1973). El resultado final es un decremento de la masa ósea que oscila entre un 0,5% y un 1% anual. En las mujeres se añade a lo anterior una rápida y marcada pérdida ósea en los años posteriores a la menopausia (3-5% anual durante 2-3 años), que va enlenteciéndose paulatinamente (Recker RR, 2002). La pérdida de masa ósea puede intensificarse tanto en hombres como en mujeres si se dan situaciones que potencien el balance negativo. Muchas veces esa reducción de masa ósea no tiene repercusión clínica, ya sea porque la masa ósea inicial es suficientemente elevada como para no caer bajo el umbral de fractura, o porque el hueso no se vea sometido a sobrecargas superiores a su resistencia, pero en cualquier caso supone un mal punto de partida para afrontar la pérdida de masa ósea postmenopáusica o involutiva.

I.2. OSTEOPOROSIS

I.2.1. DEFINICIÓN Y GENERALIDADES SOBRE LA OSTEOPOROSIS

1.2.1.1. DEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente y uno de los mayores problemas de salud pública actualmente en todo el mundo, debido a los enormes costes sociales y económicos que genera (Melton LJ III, 2000).

La osteoporosis se define comúnmente como una “enfermedad esquelética sistémica, caracterizada por la disminución de la masa ósea y la alteración de la microarquitectura del tejido óseo, con el consiguiente aumento en la fragilidad del hueso y la susceptibilidad a la fractura” (Consensus Development Conference on Osteoporosis, 1993).

Actualmente en la definición se incluye el término de resistencia ósea insuficiente (NIH Consensus Statement, 2001). La resistencia ósea refleja fundamentalmente la integración de densidad y calidad óseas. Las propiedades relacionadas con la calidad ósea son la tasa de recambio óseo, la geometría y la microestructura, el grado medio de mineralización, el acúmulo de microlesiones y la relación matriz ósea y colágeno.

Históricamente las definiciones han variado en cuanto a la consideración de la masa ósea y la existencia de fractura. La ventaja de una definición basada en la fractura es que la fractura es un acontecimiento concreto y el diagnóstico puede realizarse con un simple algoritmo. La desventaja de este enfoque es que el diagnóstico se retrasa en pacientes que están con un alto riesgo de sufrir una fractura osteoporótica. Como consecuencia, la organización Mundial de la Salud (OMS) en 1994 incorporó la masa ósea y la fractura dentro de la definición de osteoporosis.

Los términos “masa ósea” y “contenido mineral óseo” se han asimilado en la práctica clínica habitual, aunque no signifiquen lo mismo ya que el contenido mineral o

inorgánico del hueso (hidroxiapatita) representa las dos terceras partes del peso seco del mismo.

La reciente de técnicas no invasivas, fiables y precisas para la medida del contenido mineral del hueso, permite cuantificar la cantidad de tejido óseo.

La densidad mineral ósea (DMO) representa una medida bidimensional en gramos por centímetro cuadrado. Así pues, la DMO está influida tanto por el contenido mineral del hueso como por la geometría (o la macroestructura) de la zona ósea medida (Ammann P, 2003). La medición de la DMO se ha convertido en un elemento esencial para la evaluación de pacientes con riesgo de padecer osteoporosis, siendo por tanto el criterio de referencia para evaluar el riesgo de fracturas (Kanis JA, 2000).

Desde 1994, el grupo de estudio de la Organización Mundial de la Salud (OMS), recomienda utilizar la masa ósea para definir de forma operativa la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas de raza caucásica (The WHO Study Group, 1994). Según el criterio de la OMS, se considera la presencia de osteoporosis en aquellas mujeres con una DMO menor de 2,5 desviaciones estándar (DE) por debajo de la media de mujeres jóvenes sanas que coincide con el pico de masa ósea. La osteopenia se define por la presencia de una DMO entre -2,5 y -1 DE por debajo de la media de mujeres jóvenes sanas. Desde entonces, este criterio ha sido ampliamente aplicado en la práctica clínica. Esta definición ha sido ratificada por la International Society for Clinical Densitometry (ISCD) (Lewiecki EM, 2004). La justificación principal de la modificación de los criterios diagnósticos de la osteoporosis se basó en la necesidad de identificar a los pacientes con riesgo de fractura. Múltiples estudios prospectivos han establecido la utilidad de la DMO como factor predictivo de la aparición de fracturas, siendo la magnitud media de asociación (riesgo relativo) de 1,5 a 3 veces para cada DE de reducción de DMO (Hui SI, 1989; Cummings SR, 1990; Black DM 1991; Gärdsell P, 1991; Wasnich RD, 1993). Para Watts (Watts NB, 2004) el riesgo se dobla por cada DE (Fig. 1). Sin embargo, no hay un umbral claro definido por debajo del cual se pueda decir que existe un incremento brusco en el riesgo de fractura (Cummings SR, 2002).

La prevalencia de la osteoporosis es menor cuando la DMO es evaluada en una sola zona del esqueleto. Así la medición de la DMO en mujeres de 50-59 años en columna lumbar, tiene una prevalencia del 7,6% frente al 3,9% de la cadera, el 3,7% del antebrazo y del 14,8% cuando se combinan los tres sitios (Melton LJ, 1997).

En la actualidad no se dispone de resultados tan precisos sobre la prevalencia de osteoporosis en los varones, ante la ausencia de un criterio diagnóstico densitométrico como sucede en las mujeres. Los datos disponibles apuntan a una frecuencia del 8,1% (Naves M, 2005).

La diferencia con otra enfermedad metabólica ósea, la osteomalacia reside en que en la osteoporosis no existe alteración en la relación mineral/colágeno mientras que en la osteomalacia hay una disminución de la relación; es decir en la osteomalacia existe una alteración en la mineralización y en la osteoporosis no.

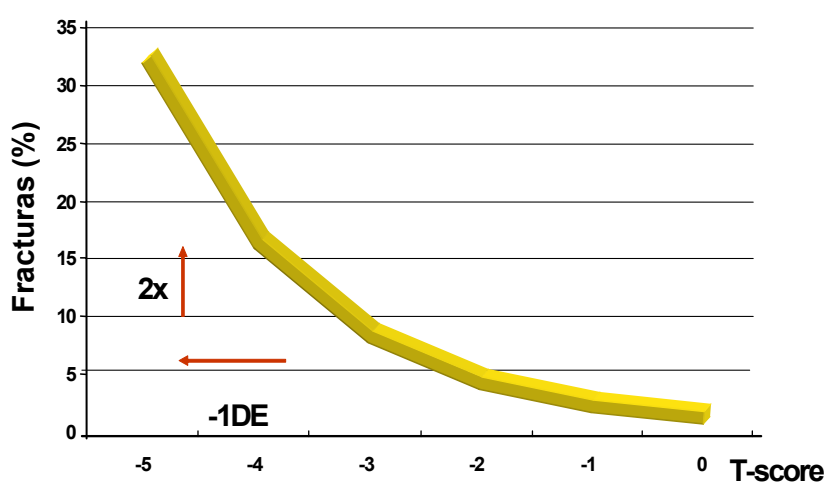


Figura 1. La DMO es un buen indicador del aumento del riesgo de fracturas. Watts NB, 2004.

I.2.1.2. CLASIFICACIÓN

La osteoporosis es una enfermedad multifactorial que tradicionalmente se clasifica en primaria o idiopática y secundaria (Tabla 1).

I.2.1.2.1. Osteoporosis Primarias.

Riggs y Melton (1983), establecieron dos categorías principales de osteoporosis primarias, desde un punto de vista patogénico.

La **osteoporosis posmenopáusica (tipo I)** afecta típicamente a mujeres en los 10-15 años tras la menopausia, con pérdida predominante de hueso trabecular y produce de forma característica fracturas vertebrales por aplastamiento y fracturas de radio distal. El déficit estrogénico produce una pérdida acelerada de masa ósea que decrece exponencialmente con el tiempo, produciéndose la mayor parte de la pérdida en los primeros 4-8 años tras la menopausia (Riggs BL, 1990).

La **osteoporosis senil (tipo II)** es la forma predominante a partir de los 70 años, tanto en mujeres como en varones, con pérdida ósea cortical y trabecular, siendo sus principales manifestaciones las fracturas de cadera (FC), vertebrales, de húmero y tibia proximales y de pelvis. Las fracturas vertebrales suelen presentarse como múltiples acuñamientos, originando una cifosis dorsal. Su causa se relaciona con la fase lenta de pérdida de hueso relacionada con la edad y se ha implicado el déficit de vitamina D con un hiperparatiroidismo secundario en su génesis (Riggs BL, 1986, 1990). Menos bien definidas son las formas juveniles o del adulto joven cuya incidencia es mucho menor y su fisiopatología poco conocida (Campodarve I, 1992).

I.2.1.2.2. Osteoporosis Secundaria.

Este tipo de osteoporosis se basa en asociaciones previamente descritas con ciertos factores, aunque no siempre es fácil establecer una relación causa-efecto.

Las más frecuentes se comentan brevemente a continuación:

a) Osteoporosis por Corticoides.

Los corticoides son fármacos de amplio uso y empleados frecuentemente en tratamientos crónicos. Este tipo de fármacos producen una pérdida de masa ósea principalmente trabecular más que cortical (Maldague B, 1984), debido a una combinación de factores como el aumento de resorción y la supresión de la formación de hueso, siendo éste último el efecto fundamental (Lukert BP, 1990). La afectación es mayor en pacientes posmenopáusicas o en ancianos, cuando se administran altas dosis o tratamientos prolongados, y la pérdida es mayor durante los primeros meses de tratamiento (Boyce, 1992).

b) Osteoporosis asociada a hipogonadismo.

El hipogonadismo, independientemente de la etiología, se asocia a osteoporosis tanto en hombres como en mujeres. El mecanismo patogénico parece estar

en relación con un aumento de resorción ósea y en menor medida, a una disminución de su formación (Campodarve I, 1992).

Tabla 1. Tipos de osteoporosis

Osteoporosis primaria

- Osteoporosis involutiva
 - Osteoporosis postmenopáusica
 - Osteoporosis senil
- Osteoporosis Idiopática
 - Osteoporosis idiopática Juvenil
 - Osteoporosis idiopática del adulto

Osteoporosis Secundaria

- Osteoporosis endocrinas
 - Osteoporosis hipogonadal
 - Osteoporosis por Síndrome deCushing
 - Osteoporosis hipertiroides
 - Osteoporosis Hiperparatiroides
 - Osteoporosis de la diabetes tipo I
- Osteoporosis digestivas
 - Osteoporosis malabsortiva (celiaquía)
 - Osteoporosis por hepatopatía crónica
 - Osteoporosis postgastrectomía
- Osteoporosis inflamatorias
 - Osteoporosis de la artritis reumatoide
 - Osteoporosis de la enfermedad inflamatoria intestinal
- Osteoporosis por enfermedades genéticas del tejido conectivo
 - Osteogénesis imperfecta
 - Síndrome de Marfan
 - Homocistinuria
- Osteoporosis medicamentosas
 - Osteoporosis por corticoides
 - Osteoporosis por hormona tiroidea
 - Osteoporosis por anticoagulantes
 - Osteoporosis por anticonvulsivantes

c) Osteoporosis por inmovilización.

Produce una pérdida ósea acelerada con un aumento relativo de la resorción con aumento de la calcemia y frenado de PTH y vitamina D (Campodarve I, 1992).

d) Alcohol.

Puede afectar al hueso a dosis que no causan daño hepático por toxicidad directa sobre el tejido óseo, aunque se ha visto que a dosis bajas en algunos individuos no tiene efectos adversos (Campodarve I, 1992).

e) Otras osteoporosis secundarias.

Ciertas alteraciones gastrointestinales como los síndromes de malabsorción, la enfermedad inflamatoria intestinal, la gastrectomía o la intolerancia a la lactosa pueden causar osteoporosis combinada con distintos grados de osteomalacia.

Las distintas hepatopatías crónicas, especialmente la cirrosis biliar primaria, se asocian a osteoporosis. Las pérdidas de masa ósea son frecuentes en pacientes con enfermedades sistémicas como la artritis reumatoide, artritis crónica juvenil, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico, etc. En estas enfermedades suelen ser necesarios los corticoides para el control de los brotes, aunque también se implican factores relacionados con la enfermedad y el individuo concreto (Nolla JM, 1992).

I.2.1.3. INCIDENCIA Y PREVALENCIA DE OSTEOPOROSIS Y FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS

La reciente disponibilidad de técnicas fiables para la medición de la masa ósea ha permitido conocer mejor la prevalencia real de la osteoporosis, la cual ha alcanzado proporciones epidémicas en los países occidentales (Kanis JA, 1994).

Utilizando los criterios de la OMS, el 30% (9,4 millones) de las mujeres posmenopáusicas de raza caucásica en E.E.U.U tendría osteoporosis de cadera, columna lumbar o extremidad distal del radio. Esta cifra corresponde con el riesgo estimado de fractura osteoporótica en este grupo de mujeres. Dicho porcentaje se incrementa de forma exponencial con la edad, de tal forma que el 70% de las mujeres

mayores de 80 años cumplirían criterios densitométricos de osteoporosis (Melton LJ, 1995).

La prevalencia de osteoporosis analizada y derivada del estudio NHANES III (National Health and Examination Survey III) oscila entre un 13-18% en las mujeres y un 3-6% en los varones mayores de 50 años. Este estudio muestra una influencia evidente de la raza en su desarrollo, siendo la prevalencia en mujeres caucásicas estadounidenses del 20%, del 1% en mujeres de raza negra y del 5% en hispanas (Looker AC, 1997).

La epidemiología de las fracturas sigue una tendencia similar a la de la pérdida de DMO con la edad. Por lo tanto, como era de esperar, la incidencia de las fracturas osteoporóticas ha aumentado en todo el mundo, debido en gran parte, al envejecimiento sufrido por la población. La incidencia se ve influenciada por la edad y el sexo ya que ambos parámetros tienen influencia directa sobre la masa ósea del paciente (Fig. 2 Donaldson LJ, 1990).

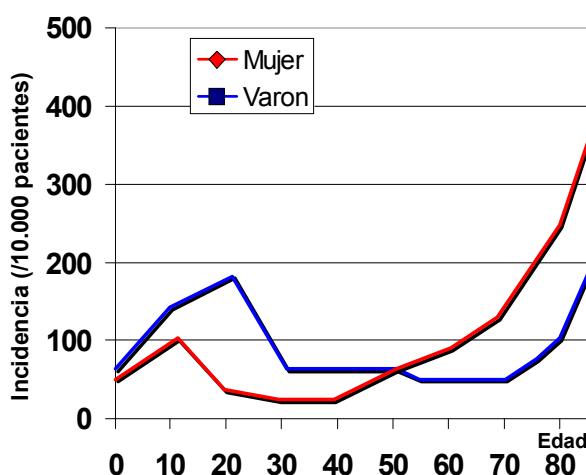


Fig 2: Incidencia de fracturas según sexo en el Reino Unido. Donaldson LJ, 1990.

En relación a las fracturas, debe señalarse que entre las tres localizaciones más frecuentemente afectadas, la cadera, las vértebras y el radio distal, son las primeras las que conllevan una mayor morbilidad y mortalidad, además del peligro derivado de acaecer en una población de mayor edad, que a su vez está aumentando su longevidad. Todas estas fracturas sufren un aumento de su incidencia conforme aumenta la edad de la población, siendo las fracturas vertebrales son las más prevalentes, pero sólo una de cada tres cursa con síntomas. Aunque se pensaba que tenían pocas repercusiones sobre

la esperanza y la calidad de vida de los pacientes, se ha demostrado un aumento de riesgo de muerte del 15% y un importante deterioro de la calidad de vida de las pacientes fracturadas (Badía X, 2001).

I.2.1.4. INCIDENCIA Y PREVALENCIA DE FRACTURAS DE CADERA

Los datos exactos son desconocidos ya que existen diferencias en el patrón epidemiológico de las FC entre distintas regiones geográficas, grupos étnicos, razas y sexo. Por ejemplo, la prevalencia es más alta en el norte de Europa que en el sur (Bacon WE, 1996 y Löfman O, 2002).

En 1990 se estimaron 1,66 millones de FC en todo el mundo y si se cumplen las previsiones demográficas esta cifra será de 6,26 millones en el año 2050 (Kannus P, 1996). Este aumento de la prevalencia se debe al aumento de la esperanza media de vida, especialmente en Asia, Latinoamérica y Africa, las cuales acapararán el 70% de todas las fracturas del mundo en el 2050 (Löfman, O, 2002 y Kannus P, 1996).

Tabla 2. Estimación de la población (por mil) por zonas geográficas, sexos y edad para los años 1990, 2025 y 2050. (Gullberg B, 1997).

Región	Hombres						Mujeres					
	>50 años			>80 años			>50 años			>80 años		
	1990	2025	2050	1990	2025	2050	1990	2025	2050	1990	2025	2050
Eur. occidental	23982	37476	35110	1899	3332	6038	31507	42851	40148	4550	6694	10374
Eur. del sur	19292	29604	27723	1321	2776	4837	23853	33859	31669	2522	5172	7853
Eur. del este	35104	46481	50222	1597	2558	4409	52996	62332	64257	4743	6480	10093
Eur. del Norte	12555	17892	18432	1004	1555	2724	15817	20886	21094	2254	2991	4734
Oceanía	2650	6017	7825	153	419	956	2948	6556	8642	303	726	1528
Asia	230895	630090	937531	8132	27233	76360	240494	655782	994913	12188	41279	113433
Africa	30122	92692	222875	841	3142	10220	34007	100289	239924	1247	4453	13876
Norteamérica	31246	61595	70306	2439	4966	10351	39433	72130	80236	5201	9577	17717
Sudamérica	28132	84097	135104	1395	5052	13860	31065	94041	152005	1910	7531	20941
TOTAL	413778	1006944	1505128	18781	51033	129745	472119	1089756	1632888	34918	84903	200549

La prevalencia de estas fracturas se ha duplicado en Estados Unidos de la década de los 60 a la de los 80 y se prevé que se triplicará en el 2050 respecto a 1997 (Frandsen PA, 1997). Asimismo se estima que el 40% de mujeres y el 13% de hombres blancos estadounidenses tendrán una fractura osteoporótica a lo largo de su vida. El riesgo en

mujeres de 50 años sería del 70% (Melton LJ, 1992). Existe la previsión de una pandemia futura de FC a nivel mundial en base a diversos estudios epidemiológicos publicados en los últimos años (Kannus P, 1996 y Gullberg B, 1997)(tablas 2 y 3).

Diversos trabajos refieren cambios en el patrón de incidencia de las FC. Fundamentalmente hay un aumento relativo de las fracturas pertrocanteréas disminuyendo la relación intracapsular/pertrocanterea, así como un aumento relativo de fracturas en varones tendiendo a equipararse la prevalencia a las mujeres en edades por encima de los 80 años(Melton LJ, 1996; Rogmark C, 1999; Löfman O, 2002). La explicación de estos hechos se encuentra en el aumento relativo de la esperanza de vida de los varones en los últimos años así como la presentación más tardía de la fractura pertrocanterea respecto a la intracapsular.

La mayoría de FC son debidas a la osteoporosis con la excepción de aquellas producidas por traumatismos de alta energía. Las FC sobre todo afectan a pacientes femeninos por encima de 60 años, aunque las previsiones futuras señalan un equiparamiento entre sexos. Existen datos nacionales que revelan que el 26% de mujeres por encima de 50 años presentan osteoporosis a nivel del cuello del fémur (Díaz-Curiel M, 2001). Es por tanto lógico pensar que la prevalencia aumentará exponencialmente con la edad, como consecuencia de la disminución de la masa ósea.

Tabla 3. Previsión de FC (por mil habitantes) a nivel mundial en los próximos años. (Gullberg B, 1997).

AÑO	A		B		C		D		E	
	HOMBRES	MUJERES	HOMBRES	MUJERES	HOMBRES	MUJERES	HOMBRES	MUJERES	HOMBRES	MUJERES
1990	338	917	338	917	338	917	338	917	338	917
1995	373	999	392	1050	401	1067	415	1103	431	1140
2000	417	1086	460	1200	483	1242	520	1332	561	1429
2005	472	1198	548	1391	591	1476	664	1646	748	1841
2010	533	1321	651	1611	727	1760	854	2049	1007	2397
2015	601	1446	770	1854	892	2088	1098	2543	1358	3116
2020	683	1615	921	2177	1108	2535	1430	3233	1857	4157
2025	783	1821	1109	2580	1386	3102	1876	4145	2559	5596
2030	898	2082	1338	3099	1738	3860	2470	5412	3540	7677
2035	1023	2360	1601	3692	2169	4786	3241	7053	4883	10528
2040	1152	2635	1894	4334	2681	5862	4210	9091	6671	14286
2045	1274	2892	2202	4998	3264	7087	5394	11577	8992	19160
2050	1381	3112	2509	5653	3905	8430	6794	14516	11916	25305

- A. Asumiendo que no hay cambios en la incidencia específicos de edad o sexo
- B. Asumiendo un aumento del 1% de incidencia por sexo y edad en todo el mundo
- C. Sin incremento en la tendencia de Norteamérica y el Norte de Europa, pero con un incremento del 2% en el resto del mundo
- D. Como C, pero con un 3% de aumento en las tasas por edad y sexo
- E. Como C, pero con un 4% de aumento en las tasas por edad y sexo

I.2.1.5. DATOS ESPAÑOLES

Los datos en nuestro país confirman que la prevalencia de osteoporosis es semejante a la descrita en otros países de Europa y en particular del área mediterránea (Efforts I, 1994). La frecuencia en mujeres mayores de 50 años se situaría entre el 26 y 36%, en función de los estudios realizados y teniendo en cuenta o no la historia previa de fracturas respectivamente (Díaz-Curiel M, 1996 y 2001).

En la actualidad no se dispone de resultados tan precisos sobre la prevalencia de osteoporosis en los varones, ante la ausencia de un criterio diagnóstico densitométrico como sucede en las mujeres. Los datos disponibles apuntan a una frecuencia del 8,1% (Naves M, 2005).

La fractura vertebral es la fractura osteoporótica con una incidencia mayor. Los datos españoles derivados del estudio europeo (EVOS-EPOS) (Naves M, 2000), muestran una incidencia anual de 1250 casos por 100.000 pacientes, idéntica a la obtenida de forma global en el estudio prospectivo europeo (EPOS) (Felsenberg D, 2002).

Tabla 4. Fracturas de cadera en España. Incidencia expresada en casos por 100.000 habitantes (modificada de Arboleda LR, 1997)

PROVINCIA	AÑO	MUJERES (M)	VARONES (V)	RELACION M/V
PALENCIA (Arboleda LR, 1997)	1994-95	336,8	120,7	2,8
SEVILLA (Eiffors J, 1994)	1988	370	98	3,8
VALLADOLID (Candau E, 1991)	1991	399,8	127,8	3,2
MADRID (Rey L, 1995)	1992	282	96	3,7
SALAMANCA (Hernández JS, 1992)	1988	190,5	74,6	2,6
CORDOBA González J, 1992)	1991	223,1	89,2	3
BARCELONA (Noguer X, 1997)	1989	208,1	72,1	3,8

La fractura de la extremidad distal del radio en España es la segunda fractura osteoporótica más frecuente, por detrás de la vertebral, con una incidencia de 887 casos por 100.000 pacientes mayores de 65 años (Marín F, 2006). Estos datos son similares a los publicados previamente en nuestro país y en el conjunto de Europa (700 casos anuales por 100.000 pacientes en el EPOS), si bien este último incluye un intervalo de edades más amplio que se inicia a partir de los 50 años (Naves M, 2003).

Otros trabajos referidos a la población española aportan datos de 900-1800 fracturas vertebrales por 100.000 habitantes y 300-600 fracturas de extremidad distal del radio por cada 100.000 habitantes (Rapado A, 2001).

Respecto a las FC hay datos de 5,17 casos por cada 1000 pacientes mayores de 64 años y año (Serra JA, 2002) con una distribución de 2,7 casos/1000 varones y 6,95 casos/1000 mujeres. Otro trabajo reciente habla de 7,2 FC por cada 1000 habitantes y año (Herrera A, 2006) Existen otros trabajos donde se recogen datos referentes a España, la mayoría de ellos se circunscriben a determinadas comunidades o zonas geográficas (tabla 4).

I.2.1.6. DATOS REFRACTURA

I.2.1.6.1. Cadera Contralateral

Hay pocos estudios que se refieran en concreto al riesgo de sufrir una fractura en la cadera contralateral en aquellos pacientes que ya han sufrido una FC previa. Para algunos autores (Melton LJ, 1996) el riesgo de nueva FC es de 1.6 en pacientes con FC previa. Colon-Emeric (2000) refiere en hombres, un mayor riesgo de fractura en la cadera contralateral tras una FC previa (9,5% por año). Otros trabajos muestran una incidencia acumulada al primer año es del 5,08% y del 8,11% al segundo año (Lönnerros E, 2007). Otros estudios muestran una tasa de FC contralateral del 14,8% a los 4,2 años de media, así como un aumento de mortalidad, (24,1% vs 15,9%) tras haber sufrido la primera (Berry SD, 2007). Por lo tanto, el riesgo de sufrir nuevas fracturas está aumentado en quienes han sufrido fracturas osteoporóticas previas, por lo que el sufrir una FC coloca al paciente en una situación de riesgo para futuras fracturas, incluida la de la cadera contralateral, que debe tenerse en cuenta.

I.2.1.6.2. Otras Fracturas

El riesgo de sufrir una fractura osteoporótica en un paciente que ya ha padecido una fractura previa de esta etiología es bien conocido. Los supervivientes de una FC tienen un ratio de incidencia estandarizada de nuevas fracturas osteoporóticas de 2,8 a 8,1 en hombres y de 2,1 a 3,9 en mujeres (Van Staa TP, 2002 y Colon-Emeric C, 2003).

La asociación más fuerte se da en fracturas de columna, estimándose que una mujer postmenopausica con una fractura vertebral tiene 4 veces más riesgo de fracturas vertebrales futuras que otros pacientes sin fracturas previas y este riesgo aumenta con el número de vértebras fracturadas (Klozbuecher CM, 2000).

Hay diversos estudios que demuestran que el hecho de padecer una FC en pacientes osteoporóticos es un factor predisponente para nuevas fracturas en el futuro y por ello el paciente está en una situación de riesgo que merece ser tratada para así disminuir esta posibilidad y el impacto que tendría en la calidad de vida del paciente (Elliot CA, 1990; Lautitzen 1993; Newitt MC, 1995; Hontaken R, 1997; Gunnes M, 1998).

I.2.2. DIAGNÓSTICO

El estudio del metabolismo óseo ha experimentado un gran avance en los últimos años. Ello se refleja fundamentalmente en la disponibilidad de técnicas fiables y precisas para la cuantificación de la masa ósea de forma no invasiva, así como una batería cada vez mayor de marcadores séricos y urinarios para evaluar el remodelado óseo.

I.2.2.1. MÉTODO DE CUANTIFICACIÓN NO INVASIVA DE LA MASA ÓSEA: DENSITOMETRÍA ÓSEA (DXA)

La densidad mineral ósea (DMO) se define como la “concentración media de mineral en una imagen bi o tridimensional de una región de interés del esqueleto” (Bone HG, 2000). La DMO es una de las variables más importantes a valorar en el manejo clínico de la osteoporosis por varias razones: 1) junto con la edad permite estimar el riesgo absoluto de fractura de las pacientes (Cummings 2002), 2) permite una gradación de los estadios de la enfermedad (Cummings 2002), 3) Permite identificar pacientes que se beneficiarán más claramente de ciertos tratamientos, como los bifosfonatos (Kanis JA, 2000), 4) permite monitorizar el tratamiento (Writing Group for the ISCD Position Development Conference, 2004).

Hipotéticamente un buen marcador de efectividad para una enfermedad crónica de aparición relativamente lenta y cambios pequeños en el tiempo, debe ser al menos lo

suficientemente sensible como para detectar precozmente las gradaciones de la enfermedad y los cambios inducidos por el tratamiento con suficiente precisión (la variabilidad no es atribuible a la técnica de medición), debe servir como factor pronóstico y los médicos deben tener acceso a él en un entorno habitual.

De todas las variables que pueden ser evaluadas en osteoporosis, la DMO es la que mejor se adapta a estas características: combina una excelente capacidad predictiva del riesgo de fractura (factor pronóstico), es suficientemente sensible y precisa para permitir una gradación de la enfermedad y monitorizar los cambios producidos por los tratamientos; adicionalmente su accesibilidad por parte de los clínicos en un entorno sanitario como el español es moderadamente buena. Por este motivo la DMO es el marcador de efectividad más importante de la osteoporosis en condiciones de práctica clínica habitual (WHO 1999).

Los métodos no invasivos para la medición de la masa ósea aparte de la DXA incluyen la radiología simple. Actualmente el papel fundamental de la radiología es identificar a aquellos sujetos de muy alto riesgo en base a la existencia de acúñamientos o fracturas vertebrales, así como la evaluación de las deformidades óseas u otras patologías óseas frecuentes que pueden afectar la calidad de la medición ósea, como la osteoartritis (Genant HK, 1988).

La técnica densitométrica más empleada para la medición de la masa ósea es la absorciometría dual de rayos-X (Dual Energy X-ray Absorptiometry, DXA). Se basa en la utilización de pulsos de rayos X de doble energía. Mide la atenuación de un haz de energía a su paso por el hueso y por las partes blandas que lo envuelven.

Los aparatos de medición utilizados para estimar la DMO son los densitómetros de doble energía. Estos sistemas realizan una estimación del contenido mineral de las regiones esqueléticas de interés mediante la medición de la atenuación de un haz de Rx de doble energía que atraviesa dicha localización (Cummings SR, 2002). La cantidad de radiación X que es absorbida por el calcio es proporcional al contenido mineral óseo. El cociente entre el contenido mineral óseo y el área de la región evaluada estima la DMO. Las unidades de medida son g/cm^2 . Existen dos tipos básicos de densitómetros: axiales y periféricos, en función de la localización esquelética que se analiza. Las localizaciones axiales son la columna lumbar y la cadera; y las periféricas fundamentalmente el calcáneo, el radio, y las falanges. Las localizaciones axiales coinciden con las zonas que más típicamente sufren fracturas con la osteoporosis, de modo que obviamente lo que se

pretende es evaluar el estado esquelético en dichas regiones clave para estimar un pronóstico y tomar decisiones terapéuticas.

Básicamente existen dos prototipos de aparatos de DXA: los que la energía de rayos X es alternativamente pulsada entre los 70 y 140 KeV, con fotones de una sola energía presentes en un momento (sistemas QDR: quantitative digital radiography) y los que poseen un tubo de rayos X con un filtro para generar fotones de dos energías simultáneamente (sistemas DPX y XR-26) .

Las finalidades clínicas de la medición de la masa ósea son el diagnóstico de una masa ósea baja, la predicción de las fracturas y la monitorización seriada para comprobar la efectividad del tratamiento o la tasa de pérdida ósea, tres objetivos que se alcanzan con la DXA.

La capacidad de la técnica DXA para medir la DMO ha sido probada y aceptada internacionalmente. Su baja dosis de radiación, gran exactitud y excelente precisión, corto tiempo de exploración, estable calibración, sensibilidad diagnóstica para predecir fracturas, gran especificidad y la posibilidad de medir la DMO en cualquier zona del esqueleto, la avalan como la técnica de referencia en el diagnóstico y manejo clínico de la osteoporosis (Pouilles JM, 2000). La medición de la DMO es un procedimiento no invasivo e incruento similar a la obtención de una radiografía convencional, con niveles de radiación similares y con un tiempo de exploración en torno a los 3 minutos.

1.2.2.2. Interpretación de la Densitometría: Puntuaciones T y Z

La medición de la masa ósea viene expresada en unidades de DMO medida en gr/cm^2 . Estos valores son comparados con aquellos considerados como normales. Dichos valores de referencia se establecen en función de determinadas variables como la edad, el sexo y el lugar de medición y se expresan en forma de medias y desviaciones estándares (DE).

Al comparar el valor de la DMO del paciente con la referencia para su edad, sexo y lugar de medición, estableciendo el número de DE que se aleja de la media correspondiente, tanto en sentido positivo (masa ósea por encima de la media) o negativo (masa ósea por debajo de la media), se obtiene la puntuación Z (Z-score). La valoración

del Z-score puede ser de utilidad en mujeres premenopáusicas y en varones, donde la validez de la clasificación de la OMS no se encuentra establecida, así como en la monitorización de pacientes sometidos a intervenciones terapéuticas. Utilizando los criterios de Z-score, se infradiagnostica la prevalencia real de la osteoporosis.

Por la necesidad de incluir en la valoración de la masa ósea el riesgo de fractura, se estableció la llamada puntuación T (T-score), mediante la cual se compara el valor de la masa ósea con el valor medio más alto obtenido a lo largo de la vida en ese sexo, que corresponde al pico de masa ósea. La puntuación T se corresponde con el número de DE que se aleja de este pico de masa ósea, tanto en sentido positivo como negativo.

I.2.2.3. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS).

En un intento de unificar las bases conceptuales de la osteoporosis, en 1994 un grupo de expertos de la OMS definió un nuevo concepto de osteoporosis, según el cual para diagnosticarla era necesario realizar una DXA (Kanis JA, 1994). Además, se establecieron los criterios diagnósticos a partir de dicha medición, y teniendo como referencia la puntuación T:

- Masa ósea normal: puntuación T > -1 DE
- Osteopenia: puntuación T entre -1 y $-2,5$ DE
- Osteoporosis: puntuación T $\leq -2,5$ DE
- Osteoporosis severa o complicada: puntuación T $\leq -2,5$ DE asociada a la presencia de fractura ósea osteoporótica.

Estos criterios se establecieron partiendo de los datos del estudio epidemiológico NHANES III referentes a una población concreta (mujeres posmenopáusicas caucásicas de los Estados Unidos), con mediciones realizadas con un tipo de densitómetro (DXA axial Hologic QDR-1000) y en un lugar específico (fémur proximal) (Locker AC, 1995). Sin embargo, han sido aplicados a lo largo de estos años para diagnosticar de osteoporosis a toda la población, medida con distintos densitómetros y en diferentes localizaciones esqueléticas.

En España los valores densitométricos de referencia se muestran en la tabla 5 (Díaz-Curiel M, 2001).

Tabla 5. VALORES DENSITOMETRICOS (MUJERES) EN LA POBLACIÓN ESPAÑOLA (Díaz-Curiel M, 2001)

EDAD	COLUMNA LUMBAR L2-L4 (gr/cm2)		CUELLO FEMORAL (gr/cm2)	
	MEDIA+/-DE	-2DE	MEDIA+/-DE	-2DE
20-29	1,031+/-0,104	0,823	0,840+/-0,109	0,622
30-39	1,040+/-0,104	0,832	0,808+/-0,097	0,614
40-44	1,030+/-0,112	0,806	0,824+/-0,115	0,593
45-49	0,973+/-0,128	0,718	0,788+/-0,113	0,562
50-54	0,950+/-0,128	0,695	0,761+/-0,092	0,577
55-59	0,897+/-0,124	0,648	0,719+/-0,091	0,538
60-69	0,844+/-0,123	0,599	0,694+/-0,103	0,488
70-79	0,810+/-0,151	0,508	0,626+/-0,102	0,423

El valor de $\leq -2,5$ DE para el diagnóstico de osteoporosis es un valor arbitrario para la intervención terapéutica. Implica un umbral de fractura en vez de enfatizar en el verdadero gradiente de riesgo de fractura que supone la reducción de la DMO.

I.2.2.4. INDICACIONES PARA LA MEDICIÓN DE LA MASA ÓSEA

Entre las aplicaciones de la DXA se encuentran:

- Confirmar el diagnóstico de osteoporosis.
- Monitorizar la eficacia terapéutica.
- Estimar el riesgo de fractura.

Debido a la falta de evidencia sobre la relación coste-efectividad del cribaje universal o sobre la eficacia de un tratamiento preventivo precoz de la osteoporosis, hasta hace pocos años se recomendaba una aproximación individualizada realizando una búsqueda selectiva de casos. Las indicaciones de la DXA en la práctica clínica han sido revisadas y modificadas por diversas organizaciones que incluyen la ISCD (International Society for Clinical Densitometry), U.S.Preventive Services Task Force (USPSTF), American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) y National Osteoporosis

Foundation (NOF) entre otras, en función de los resultados de revisiones sistemáticas y en análisis coste-efectividad (U.S.Preventive Services Task Force, 2002; USPSTF, AACE, 2003). Existe un acuerdo general en recomendar la DXA en todas las mujeres a partir de los 65 años y en posmenopáusicas más jóvenes cuando presenten factores de riesgo de fractura osteoporótica. Las indicaciones para mujeres premenopáusicas y varones no se encuentran adecuadamente establecidas ya que la evidencia disponible es sustancialmente menor.

Según la ISCD, las indicaciones para la evaluación de la masa ósea son más numerosas e incluirían las siguientes:

1. Mujeres mayores de 65 años
2. Mujeres posmenopáusicas menores de 65 años con algún factor de riesgo
3. Varones mayores de 70 años
4. Adultos con fractura patológica
5. Adultos con alguna enfermedad o condición asociada a una baja masa ósea o pérdida de masa ósea
6. Adultos tratados con medicaciones asociadas a baja masa ósea o pérdida de masa ósea
7. Todo aquel sujeto al que se considera candidato para tratamiento farmacológico
8. Todo aquel sujeto tratado para monitorizar la eficacia terapéutica

I.2.2.5. MARCADORES BIOQUÍMICOS DEL REMODELADO ÓSEO

Los marcadores bioquímicos del remodelado óseo (MRO) nos permiten medir, a partir de sustancias presentes en el suero o en la orina, la actividad de los osteoblastos o de los osteoclastos. Se pueden determinar tanto los productos específicos sintetizados por las células óseas como los componentes del hueso vertidos a la circulación durante la resorción o formación ósea (Christenson R. 1997) (Tabla 6).

Su utilidad clínica radica en que proporcionan información dinámica acerca del estado del remodelado óseo. Las modificaciones que experimentan sus niveles durante el tratamiento antirresortivo pueden predecir precozmente las variaciones de la masa ósea,

incluso antes de que sean detectadas mediante DXA. El aumento de los marcadores bioquímicos de recambio óseo y la disminución de la DMO son factores predictivos independientes del riesgo de fracturas, y dicho riesgo se multiplica cuando ambos están presentes (Garnero P, 1996). Otros estudios no han logrado demostrar una asociación entre las concentraciones basales de marcadores bioquímicos y el riesgo de fracturas, y no está claro si esto se debe al tipo de marcador, a las diferencias en los métodos de análisis o a otros factores (Miller PD, 1999; Bauer DC, 2004).

Tabla 6: Marcadores de formación y resorción ósea

MARCADORES DE REMODELADO OSEO	
• FORMACION	• RESORCION
<ul style="list-style-type: none"> – SUERO <ul style="list-style-type: none"> • Fosfatasa alcalina total y ósea • Osteocalcina • Péptidos de extensión del procolágeno tipo I <ul style="list-style-type: none"> – PICP (carboxiterminal) – PINP (Aminoterminal) 	<ul style="list-style-type: none"> – SUERO <ul style="list-style-type: none"> • NTX y CTX (telopéptidos del colágeno tipo I) • Piridolina (Pyr) y desoxipiridolina (Dpy) (totales o libres) • Fosfatasa ácida resistente al tartrato – ORINA <ul style="list-style-type: none"> • Calcio • Hidroxiprolina • Glicósidos de hidroxilisina • NTX y CTX • Pyr y Dpy (totales o libres)

I.2.2.6. MARCADORES BIOQUÍMICOS DE FORMACIÓN ÓSEA

En el proceso de formación ósea las funciones fundamentales del osteoblasto son la síntesis de proteínas de la matriz y la mineralización de la matriz ósea.

I.2.2.6.1. Osteocalcina

La osteocalcina (OC) es la proteína no colágena más abundante en el hueso. Es una pequeña proteína específica del osteoblasto, con tres residuos de ácido gammacarboxiglutámico (Gla) que le proporcionan una avidéz elevada por el calcio. Tras su síntesis, una parte se incorpora a la matriz ósea, pero otra parte pasa a la circulación

donde puede determinarse mediante inmunoensayo. La síntesis de esta proteína se incrementa con la mineralización y con la diferenciación osteoblásticas y se correlaciona altamente con formación ósea. La OC sérica es mayor en niños que en adultos, y se alcanza un máximo en la pubertad. Se correlaciona con la velocidad de crecimiento, y sus cambios son paralelos a los de la fosfatasa alcalina, la hidroxiprolina y el telopéptido aminoterminal del colágeno tipo I (NTX). La OC posee una vida media muy corta y su eliminación renal es muy rápida, por lo que los valores séricos también se ven incrementados cuando existe fallo renal. La molécula intacta representa alrededor de un tercio de la inmunorreactividad total circulante en el suero de sujetos normales. Otro tercio está representado por varios fragmentos de pequeño tamaño, y el tercio restante por un fragmento N-terminal medio de gran tamaño. La heterogeneidad de las formas circulantes de OC y la inestabilidad de la molécula intacta son el origen de la discordancia observada entre los diferentes estudios. Sin embargo, la determinación simultánea de la molécula intacta y de su fragmento N-terminal medio con determinados anticuerpos permite reducir en un 50% la variabilidad intraindividual y aumentar la sensibilidad y la especificidad del ensayo (García-Pérez MA, 2002).

I.2.2.6.2. Fosfatasa alcalina total y fosfatasa alcalina ósea

La fosfatasa alcalina (FA) es una enzima que se localiza en la parte exterior de la membrana celular. Aunque se expresa en varios tejidos, su actividad total sérica representa fundamentalmente la suma de las actividades del hueso, el hígado y, en menor medida, el intestino. La determinación de su actividad sérica es un marcador clásico de la actividad osteoblástica. La FA total se afecta por varios factores como, como el sexo, la edad y el estado hormonal (pubertad o menopausia) y, para ambos sexos, la FA total se incrementa sobre los 50 años y es mayor en mujeres posmenopáusicas que en premenopáusicas. Por este motivo, y debido a su falta de especificidad, se prefiere usar la isoenzima ósea, aunque puede existir una alta correlación entre la FA total y la específica de hueso. La FA específica de hueso o FA ósea (FAO) es una enzima osteoblástica que interviene en la formación y mineralización ósea durante las que se libera a la circulación. Los nuevos inmunoensayos para la FAO casi no poseen reacción cruzada con la enzima hepática, por lo que la FAO es marcador sensible del aumento del remodelado óseo y refleja fielmente los efectos de los tratamientos para la osteoporosis.(De la Piedra C, 1994; García-Pérez MA, 2002).

I.2.2.6.3. Propéptidos amino y carboxiterminales del procólágeno I

El colágeno tipo I es el mayoritario en el hueso. Estructuralmente, se forma por la asociación de tres cadenas polipeptídicas que constituyen la molécula de procólágeno, sintetizada por los osteoblastos. Tras ser liberada, dicha molécula sufre una escisión en sus extremos amino y carboxiterminal, cuyo resultado es, por una parte, la formación de la molécula de colágeno y, por otra, la de los propéptidos amino y carboxiterminales del colágeno tipo I (PINP y PICP, respectivamente), que parecen desempeñar un papel esencial en la formación de las fibrillas de colágeno, y que por tanto constituyen un índice de actividad osteoblástica. Una vez liberados, estos propéptidos pasan a la circulación sanguínea. Estos propéptidos han sido cuestionados por su falta de sensibilidad, aunque existen nuevos inmunoensayos para la fracción intacta de la parte aminoterminal (PINP) que parecen ser tan útiles como la OC sérica y la FAO en la detección del aumento de recambio óseo que acompaña a la menopausia y en la evaluación de la eficacia de los tratamientos para la osteoporosis (García-Pérez MA, 2002).

Los niveles en suero de osteocalcina, FAO, PINP y PICP nos servirán como índices cuantitativos de la actividad del osteoblasto.

I.2.2.7. MARCADORES BIOQUÍMICOS DE RESORCIÓN ÓSEA

El osteoclasto realiza las funciones opuestas al osteoblasto que constituyen el proceso de resorción ósea: la disolución del mineral óseo y por otra parte, la degradación de la matriz del hueso.

El fosfato cálcico (hidroxiapatita) se disuelve por la acción de la anhidrasa carbónica y así pasa el calcio al líquido extracelular, comportándose como un índice indirecto de resorción ósea. Durante la resorción ósea el osteoclasto libera una serie de enzimas como la catepsina K, las metaloproteinasas o la fosfatasa ácido tartrato resistente. La medición en suero de la fosfatasa ácida tartrato resistente es un parámetro bioquímico de resorción ósea.

Hay un acuerdo general en que la resorción ósea se debe correlacionar con los productos resultantes de la rotura del colágeno óseo (tipo I). El colágeno tipo I es una proteína glicosilada en forma de triple hélice rica en hidroxiprolina y con numerosos entrecruzamientos entre residuos de lisina o hidroxilisina que unen los extremos de una cadena de colágeno con la parte media helicoidal de una cadena adyacente. Cuando

para el enlace covalente se ha usado una hidroxilisina, el entrecruzamiento final es una estructura en forma de anillo llamada piridinolina. Durante el proceso de resorción ósea, los productos resultantes de la degradación del colágeno pasan a la circulación. Estos productos son aminoácidos modificados libres como la hidroxiprolina, la galactosil-hidroxilisina, deoxipiridinolina (Dpy; que deriva de dos hidroxilisinas y una lisina) y la piridinolina (Pyr; deriva de 3 hidroxilisinas), o unidos a péptidos. Estos péptidos son los llamados telopéptidos del colágeno tipo I, que incluyen los puentes de piridinolina y desoxipiridinolina, así como los telopéptidos aminoterminals (NTX) y los carboxiterminals (CTX) de la cadena α -1 del colágeno tipo I (De la Piedra C, 1994; Fledelius C, 1997; García-Pérez MA, 2002). El telopéptido carboxiterminal de la cadena α -1 del colágeno tipo 1 (CTX) es un péptido de 8 aminoácidos (cross-laps), producto de la degradación de los telopéptidos C terminales de la cadena α -1 del colágeno tipo 1 humano. En el colágeno recién sintetizado, el telopéptido C terminal es lineal (forma alfa), pero el grado de betaisomerización aumenta con la edad de las moléculas del colágeno y es lo predominante en ancianos.

I.2.3. FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS. MAGNITUD DEL PROBLEMA

El impacto sanitario del manejo de esta enfermedad y de sus consecuencias directas, las fracturas, es enorme. La osteoporosis conlleva una alta morbilidad y mortalidad, pero también implica un gasto económico muy elevado. Es difícil estimar la repercusión socioeconómica global de la enfermedad osteoporótica, al incluir no solamente las fracturas sino también las invalideces de una patología crónica, las exploraciones complementarias, las asistencias sociosanitarias y los múltiples tratamientos que reciben los pacientes. Además, se deberían incluir en el gasto económico de la osteoporosis, los costes derivados del mermo de la calidad de vida, del sufrimiento físico y psíquico y del impacto sociofamiliar que implica, imposibles de reducir a costes monetarios (Ray NF, 1997).

I.2.3.1. COSTES SOCIOSANITARIOS

Los gastos generados por la osteoporosis en cuanto al tratamiento de fracturas se estimaron en estados Unidos de 17900 millones de dólares en el año 2005. Las FC con

un 14% de incidencia suponían un 70% del coste. Las proyecciones de costes de las fracturas osteoporóticas se estiman en 209.000 millones de dólares para los próximos 10 años y solamente en el 2015 se estima un coste de 28.000 millones de dólares (Internacional Osteoporosis Foundation [IOF], 2006). En 1990 se estimaron casi 48.000 FC en el Reino Unido y basándose en las previsiones demográficas se esperan para el 2015 casi 120.000 FC. El coste total por cada FC que sobrevivió un año fue de unas 26.000 libras en el año 2000 siendo el coste total por FC de casi 726 millones de libras anuales, siendo de ellos, 226 millones de libras los costes hospitalarios (Parrott S, 2000).

En la Unión Europea (UE) se producen anualmente unas 640.000 FC, de las que en España se dan unas 60.000. El coste de las FC alcanza los 25.000 millones de euros. Este coste está infraestimado pues no tiene en cuenta los tratamientos más allá del primer año, periodo en el que se continúa con tratamientos derivados de la fractura. Un estudio presentado en el *V Congreso Europeo sobre Aspectos Clínicos y Económicos de la Osteoporosis y Osteoartritis* y publicado con posterioridad (Bouée S, 2006) sobre los costes directos en fracturas no vertebrales en seis países europeos (Francia, Italia, Bélgica, Reino Unido, Polonia y España) cifró en 1256 euros el coste de FC en Polonia, mientras que en España la cifra era de 9936 euros, lo que situaba a uestro país como el segundo con mayores gastos de los países analizados tras Francia con un coste estimado en 9996 euros.

Otros estudios indican que el coste de una Fc durante el primer año es de casi 23.000 euros, siendo de ellos casi 9500 los costes hospitalarios. Los costes sociales y sanitarios en pacientes de las mismas características que no se fracturaron se estimaron en unos 6000 euros durante un año. Por lo tanto el gasto social y sanitario de un paciente con FC se multiplica casi por tres tras el alta y durante el primer año respecto a un individuo de las mismas características sin FC (Haentjens P, 2001).

Los costes indirectos, como en todas las patologías incapacitantes tienen una importancia muy relevante aunque muy pocas veces es tenida en cuenta a la hora de valorar las repercusiones de las patologías. Tras una FC gran parte de los pacientes quedan gravemente incapacitados perdiendo la autonomía previa y requiriendo la ayuda de un cuidador que les ayude en las actividades básicas de la vida diaria. La pérdida de productividad de los familiares de un paciente con FC es frecuentemente, un coste que no es tenido en cuenta pero que supone un impacto importante en las economíass de las familias de un paciente con FC.

Las previsiones demográficas para el futuro indican que el gasto derivado de las FC aumentará exponencialmente debido al aumento de la natalidad y la esperanza de vida.

I.2.3.2. MORBI-MORTALIDAD

La mortalidad de las FC en el primer año alcanza tasas del 30 al 36%, y aproximadamente la mitad de los pacientes presenta disminución de la capacidad funcional y deterioro de la calidad de vida (Browner WS 1996; Wolinsky FD, 1997).

El principal factor de riesgo para la mortalidad tras una FC es el estado general del paciente antes de la cirugía. Para algunos autores (Svensson O, 1996) el número de diagnósticos previos ofrecen un pronóstico del 0% de mortalidad cuando no hay ningún diagnóstico médico asociado, un 14% cuando hay entre uno y dos diagnósticos asociados y un 24% cuando coexisten tres o más. El pronóstico puede valorarse también mediante la clasificación ASA ("American Society of Anesthesiology"). Los pacientes ASA I y II presentan una mortalidad al año del 8% y los pacientes con ASA III y IV hasta del 49% (White B, 1987).

La trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar son las complicaciones médicas más frecuentes, por lo que es necesario instaurar profilaxis farmacológica, siendo la heparina de bajo peso molecular la medida empleada con más frecuencia. La infección precoz y tardía de la herida quirúrgica hacen también indispensable instaurar una profilaxis antibiótica siendo el método más empleado salvo alergias, una cefalosporina de primera generación.

Las úlceras por decúbito, en talones, sacro y zona dorsolumbar son frecuentes, siendo lo más importante su prevención mediante protección y cambios posturales.

Otras complicaciones frecuentes son las infecciones respiratorias y urinarias, los trastornos de conciencia, el empeoramiento del estado senil, y en definitiva el deterioro funcional global del paciente.

I.3. TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

I.3.1. TRATAMIENTO MÉDICO

El objetivo principal del tratamiento de la osteoporosis es la prevención. El tratamiento en niños, adolescentes y adultos jóvenes está encaminado a alcanzar una masa ósea máxima entre los 20 y 30 años de edad. Para alcanzar esta masa ósea máxima son importantes la nutrición adecuada, el ejercicio físico, la ingestión adecuada de vitamina D y calcio, y la normalidad en los ciclos menstruales. Para pacientes con osteoporosis establecida existe un amplio arsenal de tratamientos médicos que se describen brevemente a continuación.

I.3.1.1.CALCIO Y VITAMINA D

El calcio y la vitamina D seguramente guardan con la masa ósea una relación de tipo “umbral”. Ello significa que, por debajo de un determinado aporte de ambas, la masa ósea se resiente. Sin embargo, por encima de él, la adición de ulteriores cantidades de los mismos no tiene como resultado nuevos aumentos de masa ósea.

La recomendación de administrar calcio y vitamina D junto a los fármacos antirresortivos u osteoformadores en el tratamiento de la osteoporosis es universal. Las necesidades diarias de calcio no están bien establecidas. Una cifra adecuada, probablemente, sea la de 1.000-1.200 mg al día. Pocos ancianos toman esta cantidad por lo que es recomendable su suplementación, que puede ser con carbonato o citrato cálcico. Los suplementos de carbonato cálcico contienen un 40% de calcio elemental pero requieren una acidez gástrica normal para su absorción que disminuye con la ingesta de comidas ricas en grasa y fibra. Los suplementos de citrato cálcico contienen un 21% de calcio elemental y puede absorberse en ausencia de acidez, hecho importante cuando lo toman pacientes de edad avanzada, que tienen un porcentaje elevado de aclorhidria o hipoclorhidria.

La vitamina D juega un papel clave para la absorción del calcio. La dosis diaria recomendada es de 400-800 UI. El metabolito activo, la 1,25-dihidroxitamina D tiene una vida media muy corta (4 horas) y tiene mayor coste, por lo que se puede administrar 25-hidroxitamina D de mayor vida media y más económica.

En relación con la valoración de las necesidades de calcio, es útil la determinación de la calciuria. Cifras inferiores a 100 mg cada 24 horas obligan a pensar que, o bien el aporte de calcio es inadecuado, o lo es su absorción. La cifra de calcemia, dado el estricto control homeostático de la misma, no refleja la ingesta de calcio. Por el contrario, la concentración sérica de vitamina D sí refleja el aporte de vitamina D. Se considera que se deben mantener cifras del orden de 30-40 ng/ml (Dawson- Hughes B, 2005).

I.3.1.2. CALCITONINA.

La calcitonina actúa sobre los osteoclastos a través de receptores específicos, conduciendo a la retracción del aparato citoesquelético del osteoclasto, con pérdida del borde rugoso y de su capacidad resortiva.

Este fármaco administrado en forma de pulverizador nasal en dosis de 200 UI diarias ha demostrado ser eficaz para la estabilización de la masa ósea vertebral tras fracturas vertebrales y disminuye las fracturas vertebrales en pacientes con fracturas prevalentes. No influye en el hueso cortical y también produce un efecto analgésico en las fracturas vertebrales (Silverman SI, 2003).

Tras varios ensayos pequeños poco informativos, se llevó a cabo un estudio que se consideró que sería definitivo (el estudio PROOF [Chesnut III CH, 2000]). Sin embargo, sus resultados fueron poco convincentes. Se han tendido a interpretar en el sentido de que la calcitonina es efectiva en la reducción de la fractura vertebral (RR a la dosis de 200 UI/día 0,67 [0,47-0,97]), pero no en la de la fractura no vertebral. Inicialmente se administró por vía subcutánea pero por esta vía producía episodios molestos de rubefacción facial y náuseas. La administración en nebulizador, en cambio, se tolera muy bien, aunque pueden aparecer molestias nasales.

I.3.1.3. ESTRÓGENOS.

Los estrógenos en parte actúan a través de los osteoblastos, los cuales presentan receptores para ellos. La estimulación osteoblástica se traduciría en una disminución del cociente RANKL/OPG, y por tanto en una inhibición de la actividad osteoclástica. Por otra

parte, al efecto antirresortivo de los estrógenos contribuyen probablemente mecanismos indirectos, como la disminución de la producción de citocinas destructoras de hueso. Salvo que la paciente a la que se administran los estrógenos haya sufrido una histerectomía, deben asociarse a ellos gestágenos (terapia hormonal sustitutiva [THS]), para evitar el cáncer de endometrio que pueden inducir. Se han realizado numerosos estudios observacionales poco concluyentes sobre los estrógenos. El estudio Women's Health Initiative (WHI) (Cauley A, 2003) ha dejado sentada la eficacia de la THS en la disminución de las fracturas osteoporóticas en general (riesgo relativo [RR] 0,76 [0,69-0,83]), en las vertebrales (RR 0,65 [0,46-0,92]) y en la de cadera (RR 0,67 [0,47-0,96]). No se estudiaron las fracturas no vertebrales como grupo. Este estudio demostró también los efectos perjudiciales de los estrógenos (enfermedad cardiovascular, enfermedad tromboembólica, cáncer de mama) que superan a los beneficios (disminución de las fracturas y del cáncer de colon), por lo que hoy no se aconseja su uso más que en situaciones muy concretas (mujeres en la posmenopausia inmediata con sintomatología de privación hormonal) (Gallagher JC, 2003). La THS puede administrarse por vía oral o por vía transdérmica en diversas pautas.

I.3.1.4. RALOXIFENO

El mayor conocimiento de los receptores estrogénicos han permitido diferenciar dos tipos de éstos, por lo que se han desarrollado fármacos que pueden estimular selectivamente unos receptores e inhibir otros; estos fármacos se denominan genéricamente moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM) y actúan como antagonistas estrogénicos en el tejido mamario y como agonistas estrogénicos en el hueso (Delmas PD, 2003). Se sintetizaron con la idea de mantener los efectos favorables de los estrógenos (inhibición de la resorción ósea) y evitar los desfavorables (cáncer de mama). El raloxifeno es un ejemplo de ello, actúa selectivamente en el hueso y no estimula tejido endometrial. Los resultados de su actuación sobre el hueso son inferiores a la de los estrógenos por carecer de la estructura esteroidea de estos.

Su eficacia en la prevención de fracturas vertebrales quedó probada en el estudio MORE (Ettinger B, 1999) (RR 0,7 [0,5-0,8]). Sin embargo, no se ha podido demostrar su eficacia sobre las fracturas no vertebrales. En un análisis *post hoc* se ha encontrado una reducción significativa de estas fracturas en pacientes que presentaban fracturas vertebrales con una pérdida de altura del cuerpo vertebral de más de un 40% (RR 0,74

[0,54-0,99) (Delmas PD, 2003). el raloxifeno se administra por vía oral diariamente. Puede tomarse a cualquier hora del día, y no es necesario guardar ninguna relación determinada con las comidas. La dosis es de 60 mg al día. Tiene un importante aspecto positivo: disminuye la incidencia de cáncer de mama en las mujeres de ciertos grupos de alto riesgo. Entre sus inconvenientes está el de aumentar la incidencia de tromboembolismo venoso (aumenta el riesgo en unas 2,5 veces) y puede producir sofocos.

1.2.1.5. TIBOLONA

La tibolona es un esteroide sintético que tiene propiedades estrogénicas, androgénicas y progestágenas, y que se utiliza como forma de THS. No tiene actividad por sí misma, sino que la adquiere cuando se transforma en los tejidos en diversos metabolitos. El ensayo LIFT ha demostrado su capacidad para disminuir las fracturas vertebrales (HR 0,57 [0,42-0,78]) y no vertebrales (HR 0,74 [0,58-0,93]) (Cummings SR, 2007). El mismo ensayo LIFT ha mostrado también una disminución del cáncer de mama invasivo (HR 0,32 [0,13-0,80]). Sin embargo, se observó un aumento notable del porcentaje de ictus (HR 2,19 [1,14-4,23]), lo que hace dudosa la conveniencia de su uso. Se administra por vía oral diariamente (2,5 mg).

1.3.1.6. BIFOSFONATOS

Los bifosfonatos constituyen una de las alternativas terapéuticas más eficaces para la prevención de fracturas en las mujeres con osteoporosis. Sus acciones sobre la masa ósea e incidencia de fracturas han quedado plenamente demostradas.

CARACTERÍSTICAS Y FARMACOCINÉTICA DE LOS BIFOSFONATOS

Los bifosfonatos son análogos del pirofosfato (P-O-P) en los que el oxígeno central de la molécula se ha sustituido por un carbono (P-C-P). Los distintos bifosfonatos se obtienen modificando las cadenas laterales unidas al carbono central y se pueden clasificar (Brown DL, 1999) en función de su mecanismo de acción: los bifosfonatos nitrogenados o aminobifosfonatos (que actúan a través de la vía bioquímica del mevalonato) y los bifosfonatos no nitrogenados (que actúan a través de ATPasas). En la

actualidad los más empleados en la clínica son los aminobifosfonatos alendronato (ALN) y risedronato y otros de más reciente introducción como el ibandronato y el zolendronato. Los conocimientos sobre la farmacocinética de los bifosfonatos provienen de estudios realizados en animales de experimentación y en humanos (Samsom LN, 1995; Porras AG, 1999; Ylitalo P; 1999; Pérez-López FR, 2003). Son pirofosfatos que se absorben en mínima proporción vía oral (1% de la dosis) y ello siempre que se ingieran en ayunas, de lo contrario prácticamente se anula la absorción. Un dato de interés es que dicha proporción de absorción intestinal no presenta saturación en el rango de dosis de utilidad clínica, lo que permite incrementar la dosis absorbida aumentando la dosis ingerida. Al pasar a la sangre se fijan rápidamente al hueso por la alta afinidad de la molécula P-C-P por la hidroxiapatita, importante componente inorgánico óseo. Por ello, se fijan en las superficies óseas que se encuentran en remodelado, donde se incorporan rápidamente en la matriz ósea en formación para quedar allí depositados. El fármaco no fijado se elimina por la orina. Una vez fijado en el tejido óseo, comienza su acción cuando se inicia un ciclo de remodelado en la zona en que se encuentra. Los osteoclastos, al crear la laguna de resorción, quedan expuestos al bifosfonato, que se incorpora en parte a su citoplasma, produciéndose sus efectos en los mismos. Los bifosfonatos tienen una vida media larga en el hueso porque quedan fijados hasta que en esa zona en concreto se inicia la resorción y así se explica que su efecto biológico se continúa ejerciendo mucho después de haberse suspendido su administración (Greenspan SL, 2002).

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS BIFOSFONATOS

Los bifosfonatos actúan fundamentalmente inhibiendo la resorción ósea mediante su acción sobre los osteoclastos:

1. Disminuyen la diferenciación y reclutamiento de precursores de los osteoclastos formados a partir de las células hematopoyéticas primitivas.
2. Disminuyen la actividad/funcionalidad y en algunos casos producen la apoptosis de estas células.

Como consecuencia, tanto la actividad como la duración de los osteoclastos disminuye significativamente, lo que se traduce en la frenación del remodelado y si existía exceso de resorción, como en el caso de la menopausia, el balance óseo se normaliza. Teniendo en cuenta que estas células participan activamente en la resistencia esquelética a la carga mecánica, los bifosfonatos (especialmente los nitrogenados)

incrementarían también por este mecanismo la resistencia del esqueleto para obtener su demostrada eficacia en la prevención de fracturas. Al analizar el mecanismo de acción de los bifosfonatos es habitual distinguirlo a tres niveles: a nivel tisular, a nivel celular y a nivel molecular (Reska AA, 2003).

A nivel tisular el efecto beneficioso detectado clínicamente de los bifosfonatos sobre el hueso se produce a través de la inhibición de la resorción ósea, con el consecuente descenso del remodelado óseo. Por este mecanismo se produce una progresiva mayor mineralización, como demuestra el aumento de la DMO. Este mecanismo ha sido demostrado por estudios que proporcionan el máximo nivel de evidencia, pues se ha comprobado en estudios doble ciego aleatorizados frente a placebo que los bifosfonatos reducen los marcadores óseos de resorción y formación, e incrementan la DMO en todas las regiones analizadas (Fogelman I, 2000; Reginster JY, 2001; Rizzoli R, 2002; Gordon MS, 2002; Greenspan SI, 2002; Watts NB, 2002).

A nivel celular se ha comprobado a través de estudios invitro e in vivo que los bifosfonatos interfieren con la diferenciación de células precursoras de osteoclastos maduros (Watts NB, 2003), inhiben el reclutamiento de los osteoclastos, con menor adhesión de los mismos a la superficie ósea, inhiben su activación y estimulan su apoptosis, con lo que su vida media es menor (Hughes DE, 1991; Reszka AA, 1999; Hirió-Furuya E, 1999; Wang XM, 2000; Senaratne SG, 2000; Suri S, 2001). Por otro lado inhiben la apoptosis de los osteocitos, con lo que aumenta su vida media (Plotkin LI, 1999). En resumen, los bifosfonatos provocan una menor actividad biológica de los osteoclastos y una mayor estabilidad y vida media de los osteocitos. Ello proporciona una explicación razonable a los hallazgos encontrados a nivel tisular.

A nivel molecular el mecanismo de acción molecular de los bifosfonatos es complejo, produciendo diferentes interferencias en el metabolismo normal de los osteoclastos. En una revisión sobre sus mecanismos de acción (hawkins F, 2000), los hallazgos experimentales sustentan que el mecanismo molecular de acción de estas sustancias se ejerce a uno o varios de los siguientes niveles: 1. Producción de alteraciones citoesqueléticas que provocan cambios en la morfología del osteoclasto, sobre todo a nivel del borde rugoso con disminución de la adhesión y menor actividad biológica a ese nivel, que es el más activo metabólicamente en la resorción ósea. 2. A nivel bioquímico se ha detectado una menor producción de ácido láctico y secreción de protones, disminución de la velocidad de formación de unidades de remodelación ósea,

reducción en la actividad enzimática lisosómica, y menor síntesis de prostaglandinas. 3. A nivel más estrictamente molecular se han identificado diferencias entre los denominados aminobifosfonatos (ALN, pamidronato, risedronato) y los no-aminobifosfonatos (clodronato, etidronato y tiludronato) que afectan a la forma de actuar (Brown DL, 1999).

Los aminobifosfonatos más potentes inhiben la vía biosintética del mevalonato (Fisher JE, 1999). Como consecuencia se reduce la síntesis de farnesil difosfato y de su derivado geranilgeranilado (Van Beek E, 1999). Ambas sustancias están implicadas y son necesarias en la activación por prenilación de proteínas de la superfamilia Ras, que a su vez participan en importantes funciones celulares como proliferación, adhesión, motilidad, integridad de la zona rugosa de membrana y organización del citoesqueleto en general. La acumulación de estas proteínas en su variante no prenilada, altera todos los procesos en los que participan y también se implica este mecanismo en la inducción de apoptosis de los osteoclastos (Frith JC, 2001).

Los no-aminobifosfonatos son metabolizados intracelularmente por los osteoclastos a análogos no hidrolizables de ATP, y por su acumulación bloquearían su metabolismo, probablemente por inhibición de varios enzimas ATP-dependientes, y de este modo aumentan la apoptosis de los osteoclastos como consecuencia final.

Estos fármacos han mostrado consistentemente reducción del riesgo de fractura vertebral y no vertebral en pacientes con osteoporosis con o sin fracturas previas. Los bifosfonatos se consideran actualmente fármacos de primera elección para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. Las pruebas existentes indican que el ALN es uno de los bisfosfonatos más potentes, ya que tiene una potencia aproximadamente 10 veces mayor que la del pamidronato y más de 100 veces superior a la del etidronato o el clodronato.

Alendronato (ALN). El ALN es un aminobisfosfonato cuyo principio activo es el 4-amino-1-hidroxibutilideno-1,1-bifosfonato. El ALN se localiza preferentemente en las zonas de resorción ósea activa mediada por osteoclastos, denominadas "fosas de resorción". La biodisponibilidad media es del 0,76 % con dosis de entre 5 y 80 mg. Una comida copiosa, consumida media hora antes o una hora después de una dosis de 20 mg, reduce la absorción fraccional en alrededor del 40 % en comparación con una comida similar ingerida dos horas después de la administración del fármaco. Un

suplemento de calcio de 1.000 mg administrado junto con la comida (2 horas después de la dosis) no tiene efecto adicional alguno sobre la biodisponibilidad.

La ingesta de zumo de naranja o de café solo en el momento de la administración del ALN reduce la biodisponibilidad en alrededor de un 60 %. Cuando el ALN se administra 2 horas después del desayuno, su absorción desciende aproximadamente un 90 %. Por lo tanto, es importante que el ALN se tome sólo en ayunas.

Están descritos un pequeño porcentaje de efectos adversos gastrointestinales (hasta 15% según series) como esofagitis y dispepsia.

El ALN no se metaboliza en los animales ni en el hombre. Tanto en unos como en otro, la eliminación tiene lugar por excreción renal. La semivida de eliminación terminal es de aproximadamente un año en la rata, de tres años en el perro y más de 10 años en la mujer osteoporótica. Los estudios in vitro sobre la unión del ALN indican que aproximadamente un 78 % se une a las proteínas plasmáticas en el hombre, a concentraciones clínicamente importantes, sobre todo a la albúmina. Puesto que la capacidad de unión es muy grande y la saturación porcentual por ALN, muy baja, ALN no debe producir desplazamientos detectables de otros fármacos que se unan a los mismos lugares.

A los 3-6 meses del inicio del tratamiento con ALN a 10 mg/día los marcadores bioquímicos de la remodelación ósea disminuyen a valores próximos a la media para las mujeres postmenopáusicas (Bone HG, 2000). En diversos estudios se han encontrado incrementos de la densidad ósea en columna vertebral del 8% y en cadera del 7% en un plazo de 3 años y aumentos algo menores con 5 mg/ día (Lieberman UA, 1995). El seguimiento a largo plazo demuestra que los valores de la densidad mineral ósea (DMO) de la columna vertebral siguen aumentando durante al menos 7 años y que la DMO de otras localizaciones se mantiene así como los valores bioquímicos de recambio óseo dentro del rango normal para las mujeres premenopáusicas (Tonino RP, 2000).

El ensayo Fracture Intervention Trial (FIT) (Black DM, 1996 y 2000; Cummings SR, 1998; Quandt SA, 2001) fue el primer “megaensayo” con un fármaco para la osteoporosis, en el cual participaron más de 6000 mujeres postmenopáusicas con una baja masa ósea (T-score <1,6) de las cuales alrededor de un tercio presentaban fracturas vertebrales en el momento de su entrada en el estudio. De forma aleatoria recibieron placebo o ALN; la dosis de ALN fue de 5 mg/día en los 2 primeros años y luego se

aumento a 10 mg/día. El seguimiento fue muy alto (96%). El tratamiento con ALN redujo el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera en un 50% (Black DM, 1996). La incidencia de nuevas fracturas vertebrales disminuye en un 50% durante el tratamiento con ALN en mujeres con y sin fracturas vertebrales previas en el periodo basal, observándose este efecto en mujeres con una masa ósea baja (T-score < -1,6) y en mujeres con osteoporosis (T-score < -2,5) con o sin fracturas previas (Cummings SR, 1998 ; Pols H, 1999; Black DM, 2000). Por lo tanto en los denominados FIT I y FIT II quedo de manifiesto la eficacia del ALN en el tratamiento de la fractura vertebral (RR 0,53 [0,41-0,68] y 0,56 [0,39-0,80] respectivamente).

Uno de los inconvenientes del tratamiento con ALN es su absorción limitada que disminuye aún más en presencia de alimentos y bebidas distintas al agua pues se unen al fármaco y disminuye su biodisponibilidad. Por este motivo el ALN debe tomarse en ayunas con un vaso de agua al menos 30 minutos antes de la primera comida del día. Por este motivo muchos pacientes encuentran difícil cumplir el tratamiento correctamente al ser un tratamiento diario y fue una de las causas que condujo al desarrollo del tratamiento semanal con ALN. Las indicaciones del ALN son la prevención y el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas, el tratamiento de la osteoporosis en varones y el tratamiento de la osteoporosis secundaria a glucocorticoides y en la enfermedad de Paget tanto en varones como en mujeres.

El ALN oral 10 mg está aprobado actualmente en Estados Unidos y en más de 85 países de todo el mundo para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. En Estados Unidos y en algunos otros países también está aprobado para la prevención de la osteoporosis (5 mg/día), para el tratamiento de la enfermedad ósea de Paget (40 mg/día), y para el tratamiento y la prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides (5 ó 10 mg/día, dependiendo de la población). El ALN oral 70 mg una vez/semana tiene una eficacia equivalente a la administración diaria de 10 mg. En la actualidad, ALN 70 mg una vez/semana está aprobado en Estados Unidos, en España y en muchos otros países para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. Los pacientes recibieron ALN a dosis de 70 mgr semanales en una sola dosis y una dosis diaria estándar de calcio y vitamina D (600 mgr de calcio y 400 UI de vitamina D).

Etidronato. El etidronato es un bifosfonato no nitrogenado. Los estudios de que disponemos sobre él han incluido un número pequeño de mujeres, por lo que no se

pueden extraer de ellos conclusiones claras. Un metaanálisis ha señalado que es eficaz en la reducción de las fracturas vertebrales (0,63 [0,44-0,92]), pero no en la de las no vertebrales.

Risedronato. El risedronato es también un aminobisfosfonato ampliamente estudiado. Su eficacia en las fracturas vertebrales se comprobó en los ensayos VERT norteamericano (RR 0,59 [0,42-0,82]) (Harris ST, 1999) y VERT multinacional (RR 0,51 [0,36-0,73]) (Reginster J, 2000), y la eficacia en la fractura no vertebral, en el VERT norteamericano (RR 0,61 [0,39-0,94]). La eficacia sobre la fractura de cadera se comprobó en el estudio HIP (RR 0,7 [0,6-0,9]) (McClung MR, 2001).

Ibandronato. Es un aminobisfosfonato recientemente llegado al mercado. De él se dispone de un único estudio de eficacia frente a fracturas (BONE) (Chesnut III CH, 2004). Ha quedado demostrada su eficacia frente a la fractura vertebral (RR 0,38 [0,25-0,59]), pero no frente a la no vertebral. Un análisis post hoc en mujeres con DMO en cadera inferior a -3 T mostró una reducción en la incidencia de fracturas no vertebrales del 69%.

Zolendronato. Este bifosfonato de reciente introducción se administra en una dosis única anual (Black, DM 2007). Así se asegura la adherencia al tratamiento, pero se plantea la interrogante de cuanto va a poder usarse ya que se administra vía intravenosa y puede producir un síndrome pseudogripal y presenta mayor riesgo de fibrilación auricular. Ha demostrado su eficacia en fractura vertebral (RR 0,30 [0,24-0,38]) y en fractura de cadera (RR 0,59 [0,42-0,83]).

I.3.1.7. HORMONA PARATIROIDEA

La hormona paratiroidea (PTH) se incluye dentro de los fármacos anabólicos. La PTH al actuar de forma mantenida sobre el hueso, provoca un aumento de la resorción ósea. Este efecto no lo desarrolla actuando directamente sobre los osteoclastos, sino a través de los osteoblastos, que poseen receptores para ella. Cuando la hormona se une a estos receptores, altera la relación RANKL/OPG a favor de aquel, lo que finalmente da lugar a la estimulación de los osteoclastos. A diferencia de lo que ocurre cuando la PTH actúa de forma mantenida, cuando lo hace de forma intermitente (por ejemplo, una inyección diaria), estimula la formación ósea. La razón de esta diferencia no se conoce

bien, pero se atribuye a que la señalización intracelular en virtud de la cual la acción de la PTH se traduce en la estimulación de los osteoclastos se desarrolla más lentamente que la que es responsable de que la PTH tenga un efecto osteoformador. De esta manera, cuando la administración es intermitente sólo llega a desarrollarse el segundo efecto, mientras que cuando es continuo lo hacen los dos, siendo el primero predominante. Se han comercializado dos formas de PTH: una correspondiente al fragmento aminoterminal 1-34 (teriparatida) y otro correspondiente a la molécula completa (1-84).

Hormona paratiroidea 1-34. Teriparatida. Un ensayo clínico (Fracture Prevention Trial) (Neer RM, 2001) ha demostrado la eficacia de la PTH 1-34 en la reducción de fracturas vertebrales (0,35 [0,22-0,55]) y no vertebrales (0,7 [0,25-0,88]). El ensayo no permitió estudiar el efecto específico sobre la fractura de cadera.

Hormona paratiroidea 1-84. El ensayo TOP (Greenspan SL, 2007) ha demostrado la eficacia de la PTH 1-84 en la fractura vertebral (0,42 [0,24-0,72]), pero no en la no vertebral ni en la de cadera.

Ambas formas de PTH se administran diariamente por vía subcutánea. La dosis es de 20 µg para la PTH 1-34 y de 100 µg para la PTH 1-84. La primera se administra durante 18 meses y la segunda durante 24. La tolerancia a la PTH es buena. Su principal efecto colateral es la hipercalcemia, lo que obliga a controlar la concentración de calcio en sangre. No debe utilizarse cuando hay hipercalcemia o hipercalciuria. En el animal de experimentación se ha descrito el desarrollo de sarcomas óseos. Aunque este efecto no se ha comprobado en el hombre, este hecho ha llevado a aconsejar que el fármaco no se administre más de 18-24 meses, y no se utilice en personas con enfermedad de Paget o metástasis óseas. Tampoco en casos de elevación de las fosfatas alcalinas de origen desconocido. Al finalizar la administración de la PTH debe utilizarse un fármaco antirresortivo que preserve la masa ósea ganada.

I.3.1.6. RANELATO DE ESTRONCIO

Fármaco de propuesta acción dual que actúa mediante la incorporación del estroncio a los cristales de hidroxapatita inhibiendo la resorción osteoclástica. Puede promover la proliferación osteoblástica y la expresión de osteoprotegerina (OPG) en

estas células. Los estudios SOTI (Meunier PJ, 2004) y TROPOS (Reginster JY, 2005) han demostrado la eficacia del ranelato de estroncio en la prevención de la fractura vertebral (0,59 [0,48-0,73] y 0,61 [0,51-0,73] respectivamente). El TROPOS lo ha hecho también en la de la fractura no vertebral (RR 0,84 [0,702-0,995]). Un análisis *post hoc* ha concluido la eficacia del fármaco en la prevención de la fractura de cadera en un subgrupo de mujeres de alto riesgo (74 años o más y DMO en cuello femoral de T inferior o igual a - 3 (RR 0,64 [0,412-0,997]) (Reginster JY, 2005).

El ranelato de estroncio se administra diariamente por vía oral en dosis de 2 gramos antes de acostarse y 2 horas después de la cena, sin ingerir después de esta ningún otro alimento hasta la mañana siguiente. No determina efectos secundarios de importancia. Se ha señalado una tendencia al tromboembolismo venoso de un orden similar al del raloxifeno, de mecanismo desconocido. La absorción de rayos X por el estroncio depositado en los huesos determina un aumento de la DMO desproporcionado para el incremento real de masa ósea que produce el fármaco, lo que puede desorientar a la hora de la interpretación de la DXA.

I.3.2. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LAS FRACTURAS DE CADERA

I.3.2.1. GENERALIDADES

El objetivo del tratamiento de las FC es conseguir una reducción anatómica y la consolidación de la fractura, así como la movilización precoz del paciente con el propósito de devolverle a la situación funcional más parecida a la existente antes de la fractura.

En el fémur proximal las trabéculas de tensión y compresión están separadas por el llamado triángulo de Ward, una zona de hueso esponjoso con poca trabeculación donde la rigidez ósea es menor. Por el contrario el cóndil femoral es una placa vertical de hueso compacto que con origen en la zona posteromedial del fémur proximal se extiende hasta el trocánter mayor y la cortical posterior del cuello femoral, proporcionando un soporte resistente a las fuerzas deformantes.

La cápsula articular se inserta proximalmente en el acetábulo y distalmente en la línea intertrocanterica anteriormente y en el cuello femoral posteriormente. La localización del trazo de fractura hace que las FC se dividan genéricamente en dos grandes grupos: intracapsulares, llamadas comúnmente “subcapitales” y extracapsulares llamadas también intertrocantericas o pertrocantericas y si el trazo es distal al trocánter menor subtrocantericas.

La incidencia de necrosis isquémica (5-33%) y pseudoartrosis (2-38%) (Munuera L, 1996; Damany OS, 2005 y Karaeminogullari O, 2004) de las fracturas intracapsulares ha hecho que la vascularización de la cabeza femoral haya sido muy estudiada. El principal aporte a la cabeza del fémur es intraóseo, a través de la arteria epifisaria lateral (rama terminal posterior de la arteria circunfleja femoral medial) mientras que la arteria epifisaria medial (arteria del ligamento redondo) sólo contribuye de forma secundaria. La arteria metafisaria inferior, rama terminal de la arteria circunfleja femoral lateral, irriga sólo la parte anterior de la metáfisis femoral sin contribuir al aporte sanguíneo de la cabeza femoral.

Hay estudios que demuestran que la incidencia de necrosis isquémica es directamente proporcional al retraso en la reducción de la fractura. Existe controversia sobre la necesidad de tratar las fracturas intracapsulares en las primeras 24 horas, existiendo opiniones para todos los gustos; hay quien propugna que el número de complicaciones, incluyendo la necrosis avascular son menores si se tratan precozmente estas fracturas (Manniger J, 1989), aunque por otro lado también existen trabajos que sostienen que la demora mayor de 48 horas en la cirugía no tiene influencia en el desarrollo de estas complicaciones (Upadhyay A, 2004). La necrosis es debida, por un lado, a la lesión directa vascular y por otro al aumento de la presión intracapsular producida por el hemartros (Harper WM, 1991).

I.3.2.2. CLASIFICACIÓN

Existen diversas clasificaciones para las fracturas de cadera. Muchas son específicas de un solo tipo, por lo que es recomendable utilizar una clasificación que agrupe a todos los tipos. Una de las clasificaciones más universales es la clasificación AO de Müller (Müller, 1987) que divide las fracturas de la extremidad proximal del fémur

en 3 grupos: A, B y C. Se les antepone el prefijo 31, donde el 3 corresponde al fémur y el 1 a su extremidad proximal.

- TIPO 31-A. Fracturas trocantéreas extracapsulares.
- TIPO 31-B. Fracturas intracapsulares de cuello de fémur.
- TIPO 31-C. Fracturas intracapsulares de cabeza femoral.

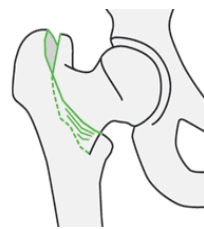
Los tres tipos son fracturas de cadera, en tanto afectan a esta articulación, pero las fracturas de cadera osteoporóticas del anciano pertenecen a los tipos A y B ya que las fracturas del tipo 31-C son fracturas parcelares de la cabeza femoral que habitualmente se dan en un contexto de traumatismos de alta energía y en pacientes de menor edad. Por este motivo las fracturas 31-C no se consideran dentro de las típicas fracturas de cadera en pacientes ancianos osteoporóticos.

Las 31-A a su vez se pueden subdividir según el trazo de fractura (Figura 3):

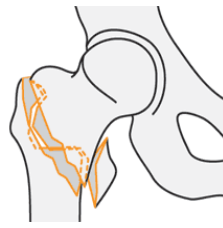
- 31-A1. Fracturas simples en dos fragmentos.
- 31-A2. Fracturas multifragmentarias con la cortical externa íntegra.
- 31-A3. Fracturas con la cortical externa rota (fractura invertida).

Las 31-B a su vez se pueden dividir según el trazo de fractura (Figura 3):

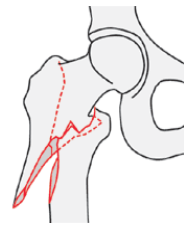
- 31-B1. Fracturas sin desplazamiento, incompletas o impactadas en valgo.
- 31-B2. Fracturas completas con desplazamiento menor del 50% de la cabeza femoral.
- 31-B3. Fracturas completas con desplazamiento mayor del 50% de la cabeza femoral.



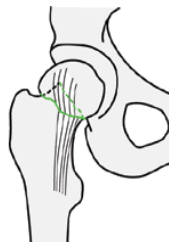
31-A1
SIMPLE



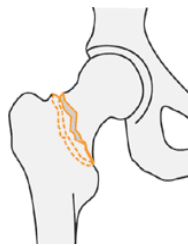
31-A2
MULTIFRAGMENTARIA



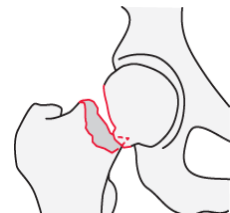
31-A3
INVERTIDA



31-B1
INCOMPLETA
IMPACTADA EN VALGO



31-B2
COMPLETA
NO DESPLAZADA



31-B3
COMPLETA DESPLAZADA

Figura 3: Clasificación AO de fracturas de cadera

I.3.2.3. FRACTURAS INTRACAPSULARES

I.3.2.3.1. Reducción y Osteosíntesis

El objetivo del tratamiento es conseguir una movilización precoz del paciente para evitar complicaciones sistémicas y prevenir el desarrollo de complicaciones locales (necrosis isquémica y alteraciones del proceso de consolidación).

El tratamiento conservador puede estar indicado en pacientes de edad avanzada, con estado mental deteriorado y morbilidad grave asociada. En el resto de los casos el tratamiento debe ser quirúrgico. La osteosíntesis es el tratamiento de elección en pacientes activos, sanos, y fisiológicamente jóvenes. La osteosíntesis se considera

también de elección en fracturas incompletas o no desplazadas independientemente de la edad y la situación basal (figura 4). La reducción en los casos que sea precisa puede ser abierta o cerrada con la maniobra de Leadbetter (tracción con la cadera a 90° más rotación interna, seguida de abducción y extensión).

La osteosíntesis de elección más extendida es la utilización de varios tornillos (una vez conseguida la reducción de la fractura) a través del cuello femoral mediante un abordaje lateral convencional o percutáneo. Los tornillos pueden ser de acero o de titanio y pueden ser canulados o no. La osteosíntesis debe cumplir unos requisitos (Munuera L, 1996):

- Compresión interfragmentaria, anclando los tornillos en el núcleo duro de la cabeza femoral.
- Limitar la rotación de la cabeza sobre el cuello.
- Posibilidad de deslizamiento de los tornillos para evitar la protrusión intraarticular de los mismos facilitando una una impaccción progresiva en caso de reabsorción parcial y colapso de los extremos del foco de fractura.

El objetivo es la colocación de los tornillos en los tercios central e inferior de la cabeza. El montaje de estabilidad óptima es el formado por tres tornillos dispuestos en triángulo de vértice inferior llegando a 5 mm del hueso subcondral. El tornillo distal debe ir cerca de la cortical medial para resistir las fuerzas de deformación en varo y es el primero que debe colocarse, y los tornillos superiores deben espaciarse lo más posible para resistir las fuerzas de desplazamiento y rotación (Kyle RF, 1986). La técnica quirúrgica debe realizarse en mesa radiotransparente y bajo control radioscópico. En la actualidad existen trabajos que apoyan la carga sin restricciones en el postoperatorio si la osteosíntesis es estable, puesto que no evidencian un aumento de complicaciones con este régimen (Koval KJ, 1996; Munuera L, 1996).

La incidencia de complicaciones está sobre *todo* en relación con la situación basal del paciente, el tiempo transcurrido hasta la fijación, el grado de desplazamiento de la fractura y la calidad de la osteosíntesis (Koval KJ, 1996).

Las complicaciones de la osteosíntesis incluyen la necrosis isquémica, la falta de consolidación y la pérdida de reducción por fallo o mala calidad de la osteosíntesis.

La pérdida de fijación puede deberse a varios factores como la mala calidad ósea, a una técnica incorrecta de colocación de los tornillos como ocurre cuando no se colocan en su sitio o las espiras no pasan completamente el foco de fractura o cuando la reducción no es anatómica.

La falta de consolidación suele verse antes de un año desde la intervención y su incidencia oscila entre el 2 y el 30%, estando en directa relación con el desplazamiento de la fractura (Munuera L, 1996; Karaeminogullari O, 2004; Damany OS, 2005) .

La necrosis isquémica ya sea por lesión de los vasos o por aumento de la presión intraarticular tiene una incidencia de hasta el 15% y puede estar en relación directa con el retraso en la intervención (Manninger J, 1989 y Zuckerman JD, 1995). También se ha descrito su relación con el desplazamiento de la fractura con o sin colapso segmentario tardío (en un 8% de las fracturas no desplazadas y hasta en un 15-33% de las desplazadas) (Munuera L, 1996). Dependiendo de la edad esta complicación puede tratarse con una artroplastia en pacientes mayores o con diversas técnicas de conservación de la cabeza femoral si son más jóvenes (descompresión, injertos vascularizados..).

I.3.2.3.2. Sustitución Protésica

Aunque el tratamiento ideal de estas fracturas es la reducción anatómica y la fijación estable, la artroplastia evita los fracasos de osteosíntesis, la necrosis isquémica y la falta de consolidación. Aproximadamente un tercio de los pacientes con necrosis isquémica y un 75% de los que presentan ausencia de consolidación requieren reintervención para practicarles una artroplastia (Munuera L, 1996). Su principal indicación son las fracturas desplazadas en pacientes con una edad fisiológica superior a 70-75 años, pacientes con alteraciones neurológicas (enfermedad de Parkinson, hemiplejía, etc..) o mentales de difícil control, enfermedad de Paget, necesidad de carga total inmediata (por ejemplo, ceguera), así como en pacientes mayores de 65 años en los que no se consiga una reducción cerrada y también cuando ha fracasado una osteosíntesis previa. En pacientes con artritis reumatoide, coxartrosis, necrosis avascular ipsi o contralateral, en la enfermedad de Paget y en pacientes muy activos con muy buena situación basal suele implantarse una artroplastia total; en el resto de casos se emplea una artroplastia parcial (hemiarthroplastia), que a su vez puede ser unipolar para

pacientes mínimamente ambulatorios y bipolar para pacientes moderadamente ambulatorios.

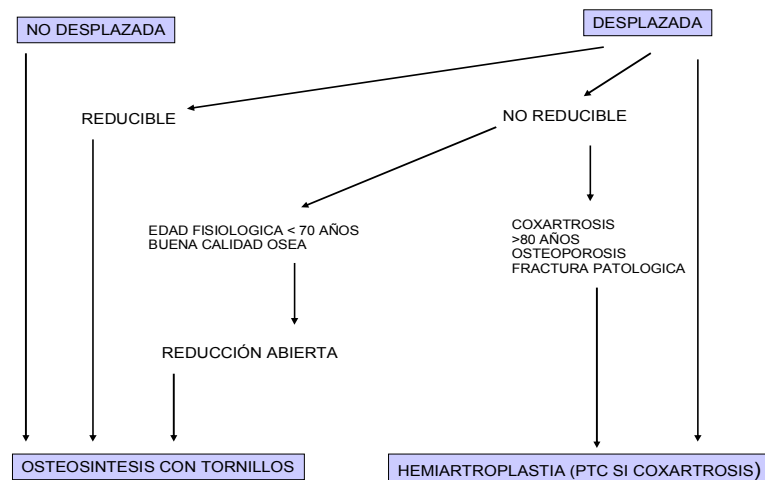


Figura 4: Algoritmo de tratamiento de las fracturas intracapsulares de cadera. Chapman MW (ed). Chapman's Orthopaedic Surgery. Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

Las hemiartroplastias unipolares pueden presentar dolor inguinal o femoral relacionado con el aflojamiento femoral o la erosión acetabular progresiva. Para evitar esta complicación comenzaron a utilizarse las artroplastias bipolares, en las que la cabeza del vástago femoral se articula con un polietileno con cubierta metálica que es el que hace de superficie de deslizamiento en el acetábulo. Al existir movimiento en dos superficies, al menos en teoría se produce una erosión acetabular menor, y en caso de producirse se puede realizar la conversión a una prótesis total. La prótesis total puede estar indicada como tratamiento de entrada sobre todo cuando el paciente presenta una buena situación funcional basal o existe una coxartrosis de base.

La sustitución protésica no está exenta de complicaciones y puede presentar complicaciones como el aflojamiento de los componentes, la erosión acetabular, la luxación y la infección. La cirugía de recambio en estos casos puede ser dificultosa con tasas de complicaciones más elevadas que en las artroplastias primarias (Sierra RJ, 2002).

I.3.2.4. FRACTURAS EXTRACAPSULARES (PERTROCANTÉREAS Y SUBTROCANTÉREAS)

Históricamente han existido diversos tratamientos para estas fracturas como diversas osteotomías en los años 60 y los tallos condilocefálicos de Ender en los 70 y 80, pero hoy día la inmensa mayoría de los casos se tratan o bien mediante clavos intramedulares o bien con placas con tornillos de compresión deslizantes. La medicina basada en pruebas demuestra que el tratamiento de elección de estas fracturas es quirúrgico (Parker MJ, 2000).

I.3.2.4.1. Placa-Tornillo de compresión deslizante

Los ángulos de la placa son variables, generalmente con diferencias de cinco grados y las longitudes de la placa varían entre 3 y 16 orificios en la mayoría de los diseños. Estos dispositivos permiten el colapso progresivo de la fractura con el fin de conseguir una estabilidad secundaria que conduzca a un reparto de carga entre el implante y el hueso. Sus principales fracasos son la penetración cefálica del tornillo, la rotura del implante y la avulsión de los tornillos distales. La técnica quirúrgica se realiza en mesa ortopédica radiotransparente con el paciente en decúbito supino, previa reducción de la fractura con control radiológico. En principio, el ángulo de 150° es el más estable, pero resulta difícil colocar el tornillo en el lugar adecuado, por lo que el implante más usado suele ser el de 135°. El tornillo cefálico debe situarse a 1 cm del hueso subcondral en el punto más central de la cabeza en las proyecciones anterior y axial, y si no se puede en la zona posteroinferior. Lo que hay que evitar siempre es la situación anterosuperior, que es la de máxima debilidad del hueso. Muchos de los fracasos son atribuibles a mala técnica quirúrgica y a la incorrecta situación del tornillo. Hay que tener en cuenta que en el hueso osteoporótico hay una mayor tendencia a la migración vertical y horizontal del tornillo por falta de anclaje adecuado, fracasando la osteosíntesis.

I.3.2.4.2. Clavos intramedulares

Son dispositivos que combinan el enclavado intramedular con un tornillo cefálico que debe ir a la misma posición que en las placas con tornillos de compresión deslizantes.

La colocación del paciente también se realiza en mesa ortopédica radiotransparente. Presentan ventajas teóricas tanto desde el punto de vista biológico (menor incisión, exposición del foco, pérdida sanguínea, tiempo quirúrgico y complicaciones locales de la herida) y desde el punto de vista mecánico (localización más próxima al eje de carga femoral), pero no están exentos de complicaciones como la penetración intraarticular y fracturas intra y postoperatorias.

El clavo Gamma[®], uno de los que más se han empleado tiene una tasa de fractura peri-implante de 1,87% debido al efecto punta y a su angulación cervicodiafisaria (12°). Existen otros dispositivos como el PFN[®] que teóricamente debe reducir esta complicación al tener un ángulo menor (6°). En las placas con tornillo deslizante la fractura periimplante tiene una tasa de 0,44% (Robinson CM, 2002).

Las principales complicaciones del tratamiento de las fracturas extracapsulares son el desplazamiento posterior en varo, con posibilidad de rotura o penetración del implante, así como la consolidación en mala posición. Al contrario que las fracturas intracapsulares la ausencia de consolidación y la necrosis isquémica son complicaciones muy infrecuentes.

I. 4. FUNDAMENTOS PARA EL ESTUDIO

1.- Escasez de estudios nacionales sobre los cambios en la densidad de masa ósea y en los marcadores de formación y resorción ósea de pacientes con fracturas osteoporóticas de cadera.

2.- Escasez de estudios sobre los cambios en la densidad de masa ósea y en los marcadores de formación y resorción ósea de pacientes con FC (Krogger, H 1999).

3.- Escasez de pruebas de eficacia sobre densidad mineral ósea y marcadores de remodelado de los tratamientos pivotaes de osteoporosis en pacientes ancianos con FC.

4.- La necesidad urgente de desarrollar estrategias para la prevención de FC en el futuro teniendo en cuenta las previsiones realizadas por su número e impacto socioeconómico (Gullberg B, 1997).

II. OBJETIVOS

II.1. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La hipótesis central que pretende comprobar este estudio es que la administración de 70 mg semanal de ALN reducirá la resorción de hueso, aumentará la masa ósea y se normalizaran los marcadores bioquímicos de recambio óseo en pacientes de ambos sexos que han sufrido una fractura de cadera mientras que en los pacientes que reciben calcio y vitamina D en monoterapia dichos parámetros no se modificarán significativamente. De esta manera se pretende evaluar la pertinencia o no de una indicación de tratamiento con ALN en estos pacientes como profilaxis de una fractura de cadera contralateral y fracturas en otras localizaciones.

II.1.1. OBJETIVO PRIMARIO

Evaluar la diferencia en el cambio porcentual de densidad mineral ósea en la localización de cadera total (CT) y de forma secundaria los cambios de densidad mineral ósea en otras subregiones del fémur proximal como trocánter (TR), intertrocantérea (IT), cuello femoral (CF), en la cadera contralateral, así como en la columna lumbar (CL) de pacientes que han sufrido una fractura de cadera.

II.1.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

1.- Evaluar la diferencia del cambio porcentual medio de los marcadores de formación y resorción ósea en pacientes tratados con alendronato y calcio más vitamina D en relación con los pacientes tratados sólo con calcio y vitamina D. Los marcadores a emplear son la fosfatasa alcalina ósea (FAO), la osteocalcina (OC), los telopéptidos carboxiterminales del colágeno tipo I (β -CTX) séricos y hormonas calciotropas (PTH y vitamina D).

2.- Evaluar la diferencia en el cambio porcentual medio de la densidad mineral ósea en la columna lumbar en un grupo de pacientes que han sufrido una fractura de cadera, tras un año de tratamiento continuado con alendronato y calcio más vitamina D en comparación con otro grupo de pacientes tratados solamente con calcio y vitamina D.

3.- Evaluar la evolución funcional clínica (Merle D'Aubigné R, 1970) de los pacientes tratados con alendronato y Calcio más vitamina D; y la de los pacientes tratados con Calcio más vitamina D en monoterapia.

4.- Caracterizar la población con fractura de cadera en nuestro medio .

III. MATERIAL Y MÉTODOS

III.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio se desarrolló en el Hospital 12 de Octubre de Madrid, participando en él pacientes que ingresaban en urgencias con el diagnóstico de FC a días alternos durante 18 meses entre abril de 2004 y octubre de 2005. Todos los pacientes fueron tratados y seguidos en dicho Centro. De un total de 947 pacientes, se preseleccionaron 417 (los que ingresaron a días alternos en nuestro Servicio) y finalmente se incluyeron en el protocolo 239 pacientes (figura 5).

III.1.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes mayores de 50 años con FC osteoporótica tanto extra como intracapsulares. El inicio del tratamiento con ALN comenzó en el postoperatorio inmediato una vez que el paciente toleró la sedestación para así poder ajustarse a las indicaciones de prescripción.

III.1.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Fractura patológica (cáncer u otras fracturas provocadas por otro tipo de enfermedades de afectación esquelética diferentes de osteoporosis).
- Fractura de alta energía.
- FC contralateral previa operada o no, o acontecida durante el seguimiento.
- Cirugía previa en cadera contralateral.
- Pacientes con FC tratada conservadoramente.
- Contraindicación para fármaco según ficha técnica (encamados, hipocalcemia en el momento de iniciar el tratamiento, lesiones esofágicas como enfermedad digestiva alta activa no controlada en el momento de la inclusión).
- DXA técnicamente imposible (gran artrosis, movilidad...).
- Pacientes que por enfermedades concomitantes no se benefician del tratamiento o su esperanza de vida sea muy corta.
- Osteoporosis secundaria: descartada por hematoquímica básica, VSG, espectro electroforético y TSH.

- Pacientes que ingresan con el diagnóstico de FC pero se derivan a otro centro para tratamiento y seguimiento.
- Pacientes que no pueden completar el seguimiento.
- Pacientes en tratamiento médico para la osteoporosis o cualquier otra medicación que pudiera alterar la DMO iniciada cinco años antes.

III.1.3. DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO Y DEFINICIÓN DE LA EXPOSICIÓN

El periodo de observación fue de un año. Los pacientes se aleatorizaron en base a una tabla de números aleatorios para ser tratados con calcio (600 mg/día) y vitamina D (colecalciferol) (400 UI/día) o con alendronato (ALN, 70 mg/semana) mas calcio y vitamina D (colecalciferol) (600 mg/día y 400 UI/día respectivamente). El tratamiento se inició tan pronto como el paciente fuese capaz de mantener una posición vertical (sentado o de pie), generalmente entre 2 y 4 días tras la intervención quirúrgica.

III.1.4. SELECCIÓN DEL GRUPO CONTROL

Se tomó como grupo control a los pacientes que recibieron únicamente una dosis diaria estándar de calcio y vitamina D (600 mgr de calcio y 400 UI de vitamina D).

El objetivo primario era evaluar el cambio porcentual de DMO en la localización de cadera total (CT). Como objetivos secundarios se incluían los cambios en DMO en otras subregiones del fémur proximal como trocánter (TR), intertrocantéreo (IT), cuello femoral (CF) y en la columna lumbar (CL), así como evaluar los cambios en las hormonas calciotropas, marcadores de remodelado óseo (MRO) y la situación funcional.

En la realización de estas comparaciones se tuvo en consideración tanto las diferencias en las características basales de las pacientes, como las diferencias en tiempos de tratamiento acumulado que pudiese haber entre los grupos comparados.

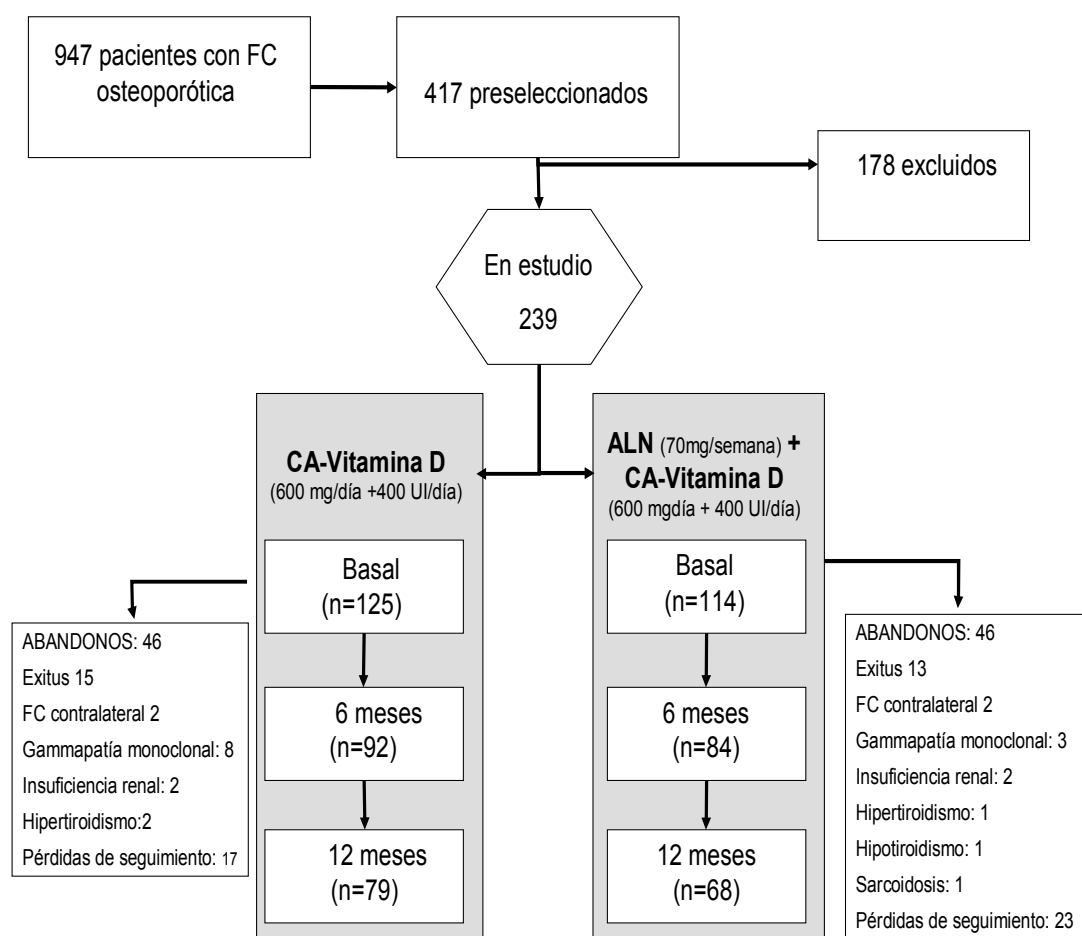


Figura 5: Reclutamiento, grupos de estudio, asignación de tratamiento y seguimiento

III.1.5.PREDETERMINACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El cálculo del tamaño muestral se estimó en 180 pacientes para detectar una diferencia de un 2% en el porcentaje relativo de cambio de la DMO en la cadera total y/o alguna de las subregiones entre los grupos, con un error $\alpha = 0.05$ y un error $\beta = 0.2$.

Los datos basales y del seguimiento se describen para cada grupo de tratamiento con la media (desviación estándar) o la mediana y rango intercuartil, cuando se detectó asimetría, en las variables cuantitativas, y porcentajes para las variables cualitativas.

Se compararon los grupos de intervención para evaluar la aleatorización según relevancia clínica, siguiendo las recomendaciones de CONSORT (Moher D, 2001). Se usaron test de ji-cuadrada para comparar variables categoricas y la t de Student para muestras independientes en el caso de variables cuantitativas.

Para evaluar los cambios en la DMO se realizaron estudios por protocolo (PP, completers) y por intención de tratar (ITT) con el último registro llevado hasta el final (last observation carried forward, LOCF).

Los cambios de remodelado óseo y de DMO entre la situación basal y los 6 y 12 meses se presentan como porcentajes de cambio (p. ej: valor de 12 meses – valor basal/ valor basal). El análisis para los cambios de DMO se realizó de forma independiente para cada subregión del fémur proximal.

Se analizaron los valores obtenidos en la densidad mineral ósea, mediante el test de la t de Student para datos pareados si la variable se distribuye de manera normal, o mediante la prueba de Wilcoxon si no se ajusta a una distribución normal. Se presentan las diferencias relativas como efecto principal y su intervalo de confianza al 95%.

Se estratificaron los resultados por edad, sexo, tipo de fractura y niveles de vitamina D con puntos de corte a 12 y 30 ng/ml. Se rechazó la hipótesis nula cuando el error alfa fue menor de 0,05. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS (versión 14.0.1, SPSS Inc. Chicago, Illinois).

III.1.6. Variables e instrumentos de medida. Definición y descripción de las mediciones

III.1.6.1. Variable principal de efectividad del tratamiento: datos densitométricos

Se recogieron los datos de las DXAs basales y de control que incluían:

- Localización esquelética: Cadera total , subregiones y columna lumbar.
- DMO (g/cm^2).
- T y Z scores (ésta última si está disponible).
- Fecha de realización de la DXA.

III.1.6.2. Variables de evaluación del cambio porcentual de marcadores de formación y resorción ósea

Las variables empleadas son los parámetros bioquímicos habituales en este tipo de estudios que incluyen: fosfatasa alcalina ósea (FAO), osteocalcina (OC), β -CTX séricos, vitamina D y PTH.

III.1.6.3. Variables de evaluación clínica

Se empleó la escala funcional de Merle D'Aubigne (1970), que valora 3 parámetros: dolor, marcha y movilidad, cada uno de ellos de 0 a 6 puntos siendo la mayor puntuación la que corresponde a una mejor situación funcional (tabla 7).

Tabla 7. Escala funcional Merle D'Aubigne

DOLOR		MARCHA		MOVILIDAD (solo arco de flexión)	
No dolor	6	Normal.Buena estabilidad	6	> 90°	6
Dolor ligero que no limita actividad	5	Leve cojera a la fatiga. Bastón en larga distancia	5	75-85°	5
Dolor que permita actividad física reducida	4	Cojera manifiesta. Bastón para salir de casa.	4	55-70°	3
Dolor que impida marcha a los 20 minutos	3	Inestabilidad. Cojera. Bastón permanente	3	35-50°	4
Dolor que impide marcha a los 10 minutos	2	Gran inestabilidad. Dos bastones	2	<30°	2
Dolor inmediato a la movilización y apoyo. Solo permite dar unos pasos	1	Apoyo monopodal imposible. Dos muletas	1	Flexión limitada más actitud viciosa	1
Dolor continuo, aun en reposo	0	Bipedestación imposible. Apoyo imposible	0	Flexión limitada más actitud viciosa importante	0

III.1.7. ASPECTOS ÉTICOS

III.1.7.1. Hoja de información y formulario de consentimiento

Cada paciente firmó un consentimiento informado por escrito, donde se explica la problemática de su enfermedad, se refleja la naturaleza del estudio así como la voluntariedad de participar en él pudiendo abandonarlo cuando desee.

III. 1.7.2. Protección de datos

El anonimato se mantuvo en todo momento por parte del investigador, guardándose las normas de seguridad y confidencialidad propias de este tipo de estudios.

III.1.8. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS Y BASE ACCESS

Los datos se fueron incorporando a una base de datos creada en Access (Microsoft Corporation, Redmond, WA 98052-6399, EEUU), que se adjunta al final como anexo I.

III.2. PROCESO CLÍNICO

La selección de las pacientes se realizó con aquellos que ingresaron de modo en el servicio de traumatología con el diagnóstico de FC hasta alcanzar el número total necesario.

Se comprobó el cumplimiento de los criterios de selección detallados en este protocolo y, en caso de cumplirse los mismos se incluyó el registro de paciente en el estudio, cumplimentando el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) del estudio (anexo I).

Los pacientes se asignaron mediante una tabla de números aleatorios al grupo de tratamiento o el grupo control.

El estudio consta de tres visitas, todas ellas realizadas por el investigador principal e independientes de las revisiones periódicas que siguieron los pacientes con su cirujanos, habituales en este tipo de fracturas.

Primera visita:

Antes del alta hospitalaria del paciente. En ella se realizaron:

1.- Consentimiento informado

2.- Historia clínica. Incluye los siguientes datos clínicos:

- Edad.
- Peso y talla.
- Antecedentes de tabaquismo.
- Hª de fracturas de baja energía después de los 50 años y tipo de fractura.
- Existencia de fracturas osteoporóticas en familiares de 1º grado mayores de 50 años.
- Tipo de FC.
- Fecha de intervención y tipo de intervención quirúrgica.
- Puntuación en la escala de evaluación funcional.

3.- Inicio de tratamiento que comenzó una vez obtenida la analítica basal y durante el posoperatorio inmediato, una vez el paciente pudo mantener la sedestación, para así ajustarse a las instrucciones de la ficha técnica del medicamento.

4.- Marcadores bioquímicos: hematoquímica, hormonas calciotropas, MRO (FAO, OC, vitamina D, PTH y β -CTX séricos) y espectro electroforético.

5.- DXA basal lumbar y de la cadera contralateral a la fractura.

6.- Resto de actuaciones previstas en la vía clínica de la FC (preoperatorio, interconsulta con Servicio de Anestesia, etc).

Segunda visita

Se realizó a los 6 meses del inicio del tratamiento. En ella se recogieron:

1.- Revisión clínica funcional y radiológica de la fractura.

2.-. Hematoquímica básica, hormonas calciotropas, MRO y espectro electroforético .

3.- Posibles efectos adversos al tratamiento.

Tercera visita

Al año de tratamiento. En ella se realizó:

- 1.- Revisión clínica funcional y radiológica de la fractura.
- 2.- Hematoquímica básica, hormonas calciotropas, MRO y espectro electroforético.
- 3.- DXA de control lumbar y de la cadera contralateral a la fractura.
- 4.- posibles efectos adversos al tratamiento.

III.3. PROTOCOLO DEL ESTUDIO

III.3.1. ANALÍTICA BÁSICA

Para la calibración de los procedimientos de medida incorporados a los analizadores Modular se utilizó el calibrador CFAS (Calibrator for Automated Systems) (Roche, Suiza). Para la verificación de las mediciones se emplearon los materiales de control Precinorm y Precipath (Roche, Suiza).

III.3.1.1. CALCIO

Para la determinación de calcio se empleó el método colorimétrico a punto final (Roche, Suiza). El intervalo de referencia para sujetos sanos es de 8,4 a 10,2 mg/dl. El límite inferior de detección es de 0,2 mg/dl.

III.3.1.2. FÓSFORO

Se determinó por método de molibdato (Reactivos ITC Diagnostics, España). El intervalo de referencia en sujetos sanos adultos es de 2,3 a 4,6 mg/dl.

III.3.1.3. CREATININA

Para la medición de la concentración de creatinina en suero se utilizó el procedimiento de Roche Creatinina (Roche, Suiza). El intervalo de referencia para sujetos sanos adultos es de 0,70 a 1,10 mg/dl.

III.3.1.4. ALBÚMINA

La medición de la concentración de albúmina en suero se realizó por método colorimétrico a punto final con verde de bromocresol (Reactivos ITC Diagnostics, España). El intervalo de referencia para sujetos sanos adultos es de 3,20 a 5,50 mg/dl.

III.3.2. HORMONAS

III.3.2.1. Determinación de Vitamina D

Se determinó vitamina D (25 hidrox-vitamina D) por técnica de radioinmunoensayo (RIA) de equilibrio (Ensayo Diasorin, Stillwater, EEUU). Es importante que cada laboratorio establezca su propio rango de referencia con respecto a la población a la que atiende en función de parámetros étnicos, edad y exposición al sol. Los valores adecuados se consideran aquellos capaces de normalizar las concentraciones séricas de PTH. En nuestro medio los valores normales se consideran de 15 a 55 ng/ml. Los siguientes rangos clasifican el estado de la vitamina D de manera aproximada: deficiencia: 0 a 5 ng/ml (0 – 12,5 nmol/l); insuficiencia: 5 a 20 ng/ml (12,5 - 50 nmol/l); hipovitaminosis D: 20 a 40 ng/ml (50 - 100 nmol/l); suficiencia: 40 a 100 ng/ml (100 - 250 nmol/l); y toxicidad: mayor que 100 ng/ml (> 250 nmol/l). El límite inferior de detección es menor o igual a 1,5 ng/ml.

El intervalo de referencia de 95% estimado con un método no paramétrico fué 25,1-66,1 pg/ml.

La sensibilidad de esta técnica es $\leq 2,0$ pg/mL.

III.3.2.2. Paratohormona. Determinación de PTH

La determinación de PTH intacta se lleva a cabo mediante un ensayo inmunométrico por técnica IRMA (Inmuno-biological Laboratories Hamburg, Alemania). El límite inferior de detección con esta técnica es de 1 pg/ml. Los valores normales con esta técnica oscilan entre 15 y 60 pg/ml.

III.3.2.3. Hormonas tiroideas. Determinación en suero.

III.3.2.3.1. T3 (triiodotironina) total

La determinación de T3 total (T3T) en suero se realiza con el sistema ARCHITECT® (Laboratorios Abbott, Abbott Park, IL, EEUU) que es un radioinmunoensayo (RIA) con detección quimioluminiscente cuya señal es inversamente proporcional a la cantidad de T3 total que hay en la muestra. La sensibilidad analítica es de $\leq 0,25$ ng/ml. La especificidad analítica es de $\leq 0,1\%$. El rango normal de T3 total medida con este sistema oscila entre 60 y 180 ng/dl.

III.3.2.3.2. T4 (tiroxina) libre

La determinación de T4 libre (T4L) en suero se realizó con el sistema ARCHITECT® (laboratorios Abbott, Abbott Park, IL, EEUU) que es un radioinmunoensayo (RIA) con detección quimioluminiscente cuya señal es inversamente proporcional a la cantidad de T4 libre que hay en la muestra. La sensibilidad analítica es igual o menor a 0,4 ng/dl. La especificidad analítica es igual o menor a 0,0035%. El rango normal de T4 libre medida con este sistema oscila entre 0,7 y 1,8 ng/dl.

III.3.2.3.3. TSH (hormona estimulante tiroidea)

La determinación de TSH libre en suero se realizó con el sistema ARCHITECT® (laboratorios Abbott, Abbott Park, IL, EEUU) que es un radioinmunoensayo (RIA) con detección quimioluminiscente cuya señal es directamente proporcional a la cantidad de TSH libre que hay en la muestra. La sensibilidad analítica es igual o menor a 0,01 μ UI/ml. La especificidad analítica es igual o menor a 0,10% de reactividad cruzada con las siguientes sustancias: FSH (≤ 500 mUI/ml), LH (≤ 500 mUI/ml), hCG (≤ 200.000 mUI/ml). El rango normal de TSH medida con este sistema oscila entre 0,5 y 5,0 μ UI/ml.

III.3.3. MARCADORES DE REMODELADO

III.3.3.1. Determinación De β -CTX en suero

La determinación de β -CTX séricos se llevó a cabo mediante un ensayo electroquimioluminiscente tipo sandwich en un equipo ELECSYS 1010 (Roche diagnostics, Suiza). El método presenta una sensibilidad analítica de 0.01 ng/ml y una imprecisión total que oscila entre un 1,6 y un 4,7% de coeficiente de variabilidad. El rango normal de β -CTX séricos medido con este sistema oscila entre 0,230 y 0,854 ng/ml.

III.3.3.2. Determinación de fosfatasa alcalina ósea

La determinación de fosfatasa alcalina ósea sérica (FAO) se llevó a cabo mediante un ensayo inmunoradiométrico en dos lugares y en fase sólida (Tandem-R Ostase, Beckman Coulter, EEUU). El rango normal de FAO medida con este sistema oscila entre 7,5 y 17 $\mu\text{g/l}$. La concentración mínima detectable es de 2 $\mu\text{g/l}$. Los coeficientes de variación intraensayo e interensayo varían entre 3,7-6,7% y 7-8,1% respectivamente.

III.3.3.3. Determinación de Osteocalcina

La determinación de osteocalcina sérica intacta (OC) se llevó a cabo mediante un radioinmunoensayo (RIA) competitivo (OSCAtest, BRAHMS, Alemania). El anticuerpo empleado se dirige contra la secuencia de osteocalcina 37-49. El rango normal de valores con esta técnica oscila entre 4 y 12 ng/ml para sujetos adultos sanos. La sensibilidad analítica del método es de 0,54 ng/ml. Los valores de variación intra e interensayo varían entre 4,1-11,5% y 5,6-13% respectivamente.

Todas las muestras séricas se obtuvieron entre las 08:00 y 09:00 horas tras ayuno nocturno e inmediatamente se procesaron o congelaron a -20°C hasta realizarse el ensayo para hormonas y marcadores óseos.

III.3.4. RADIOLOGÍA

En cada una de las tres visitas a los pacientes se le practicaron radiografías de pelvis anteroposterior y de la cadera afectada axial. El objetivo fundamental de estas radiografías es realizar un control del tratamiento quirúrgico efectuado, no practicándose con ellas ninguna actuación referente a la osteoporosis.

III.3.5. MEDICIÓN DE LA MASA ÓSEA (DENSIDAD MINERAL ÓSEA)

A todos los sujetos participantes en el estudio se les evaluó la masa ósea en el Servicio de Endocrinología del Hospital Doce de Octubre de Madrid en la primera semana tras la intervención quirúrgica y el mismo día de la extracción de las muestras venosas en la visita de los 12 meses. Todas las mediciones de la masa ósea fueron realizadas por el mismo técnico y mediante el mismo densitómetro. La técnica empleada para la medición de la masa ósea fue la absorciometría dual de rayos X (DXA). Para ello se utilizó un densitómetro dual de rayos X (QDR-4500, HOLOGIC INC Waltham, MA, EEUU). El principio físico de la DXA es la determinación de la transmisión a través del cuerpo de rayos X con energías fotónicas altas y bajas. Debido a la dependencia del coeficiente de atenuación de los rayos X del número atómico y de la energía fotónica, la determinación de los factores de transmisión con dos energías diferentes permite definir las densidades por áreas de dos tejidos diferentes: el tejido mineral óseo y los tejidos blandos. La radiación administrada por los dispositivos DXA es notablemente inferior a la que proporcionan otras exploraciones que utilizan radiaciones ionizantes.

El densitómetro está compuesto por los siguientes elementos:

- a) Unidad de exploración, integrada por un generador de rayos X, un sistema de detección de radiaciones gamma-que se desplazan sincrónicamente a lo largo de la superficie de exploración donde se sitúa el paciente- y un ordenador encargado de gobernar el sistema, producir la digitalización y análisis de imagen, y aportar los datos densitométricos.
- b) Consola de control, provista de monitor de visualización de imágenes, teclado de control del ordenador, videoimpresora y un sistema de conservación de datos.

El sistema de rayos X está formado por un tubo que emite de forma pulsátil dos haces de 70 y 140 KeV de energía, colimados puntualmente mediante colimadores de erbio y latón respectivamente. Antes de cada exploración y de forma automática, se lleva a cabo un proceso de autocalibrado con un disco interno con cuatro estándares de densidad diferente. El sistema de generación de imagen se basa en una escala digital proporcional al conteo de radiación efectuado por el cristal escintilador de yoduro de cesio en cada punto que posteriormente, se refleja en una pantalla en una escala de blanco-grises.

El cálculo de la densidad se realiza a través de un proceso matemático que se inicia con la diferenciación del tejido óseo respecto a los tejidos blandos (diferencial de la captación del haz de baja y alta energía), determinación del área explorada, determinación del contenido mineral, calculado a través de la ley general de atenuación de la energía, y con el cociente de ambos, se obtiene la densidad por unidad de superficie.

En nuestro estudio se analizaron las siguientes regiones de diferente composición histológica:

- a) Columna lumbar (CL): en concreto las vértebras L2-L4 en proyección anteroposterior. En esta región predomina el componente trabecular o esponjoso.
- b) Región proximal del fémur: constituido predominantemente por componente cortical o compacto.
 - b.1) Cuello femoral (CF)
 - b.2) Zona trocantérea (TR)
 - b.3) Zona intertrocantérea (IT)
 - b.4) Cadera total (CT)

De cada una de esas localizaciones, el densitómetro determina el contenido mineral óseo (gramos) y el área (cm^2). A partir de ambos valores, calcula automáticamente la densidad mineral ósea en $\text{gramos}/\text{cm}^2$ (DMO). Se trata por tanto, de una medida de densidad de área y no de una densidad volumétrica. Esto implica que los valores de DMO sólo son comparables entre localizaciones idénticas y entre huesos de similar tamaño.

La DXA mide el contenido mineral de todo el hueso, tanto el componente cortical como el trabecular. El coeficiente de variación (CV) de la DMO in vitro en columna lumbar es de 0,35% e inferior a 1,5% en fémur proximal.

Para cada sujeto y para cada localización estudiada, se calcularon las puntuaciones Z-score y T-score. La Z-score representa el número de DE que se encuentra la DMO media del sujeto por encima o por debajo de la DMO de los sujetos de igual sexo y misma edad. Es importante reseñar a la hora de analizar los resultados que los Valores de z-score solo están disponibles para menores de 80 años en la población española, por lo que gran parte de la población de este estudio no tiene registrado este

valor. La T-score ofrece la misma información, pero tomando como referencia el pico de masa ósea, que se alcanza en la década de los 20 a 30 años en la población española (Díaz -Curiel M, 1997).

Las fórmulas utilizadas para calcular las puntuaciones Z-score y T-score se indican a continuación:

$$\text{Z-score} = (\text{DMO}_i - \text{DMO}_x) / \text{DE}_x$$

Donde DMO_i es la DMO del sujeto, DMO_x es la DMO media de sujetos de igual edad y sexo y DE_x es la desviación estándar del grupo control.

$$\text{T-score} = (\text{DMO}_i - \text{DMO}_p) / \text{DE}_p$$

Donde DMO_i es la DMO del sujeto, DMO_p es la DMO media coincidiendo con el pico de masa ósea y DE_p es la desviación estándar del pico de masa ósea.

La fórmula empleada para calcular el porcentaje de cambio de la DMO es la siguiente: $\text{DMO de la 2}^{\text{a}} \text{ visita} - \text{DMO de la 1}^{\text{a}} \text{ visita} / \text{DMO de la 1}^{\text{a}} \text{ visita} \times 100$.

IV. RESULTADOS

IV.1. ESTUDIO TRANSVERSAL.

IV.1.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES.

IV.1.1.1. Variables antropométricas, demográficas, antecedentes, tipo de fractura y de cirugía.

La distribución por sexos se muestra en la figura 6.

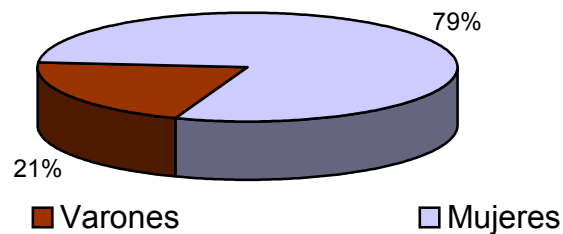


Figura 6: Distribución por sexo

En la tabla 8 se resumen los estadísticos descriptivos de la edad, talla, peso e índice de masa corporal (IMC).

Tabla 8. Estadísticos descriptivos de la edad, talla, peso e IMC

		Edad	Peso	Talla	IMC
N	Válidos	239	239	239	239
	Perdidos	0	0	0	0
Media		81,4	63,1	157,8	25,29
Desv. típ.		7,2	11,0	7,5	3,76
Mínimo		60	38	140	16,65
Máximo		97	95	190	41,33
Mediana		83	61	160	24,97
Percentiles	25	77	55	150	22,86
	75	86	70	160	27,34

Los datos referentes a antecedentes de personales de tabaquismo, historia previa de otra fractura osteoporótica y antecedentes familiares conocidos de fracturas osteoporóticas se recogen respectivamente en las figuras 7, 8 y 9.

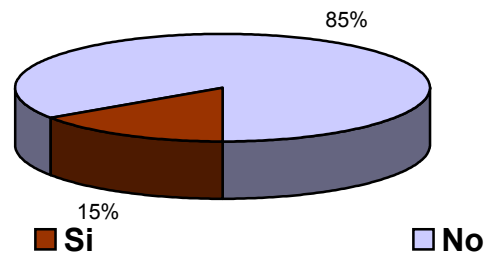


Figura 7: Antecedentes de tabaquismo

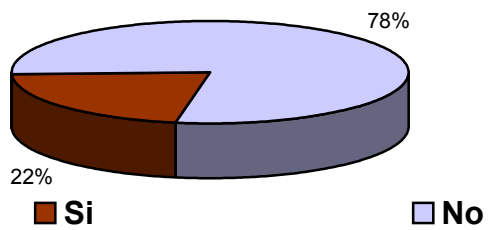


Figura 8: Antecedentes de Fractura osteoporótica previa

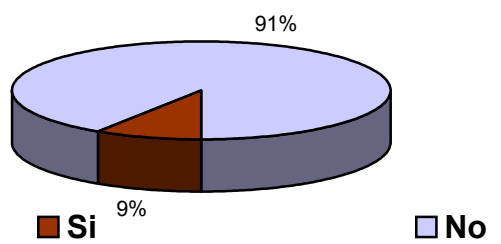


Figura 9: Antecedentes de Historia familiar de Fractura Osteoporótica en familiares de primer grado

Los distintos tipos de fractura según la clasificación AO (Fig 3) y su tratamiento se recogen en las figuras 10 y 11 respectivamente.

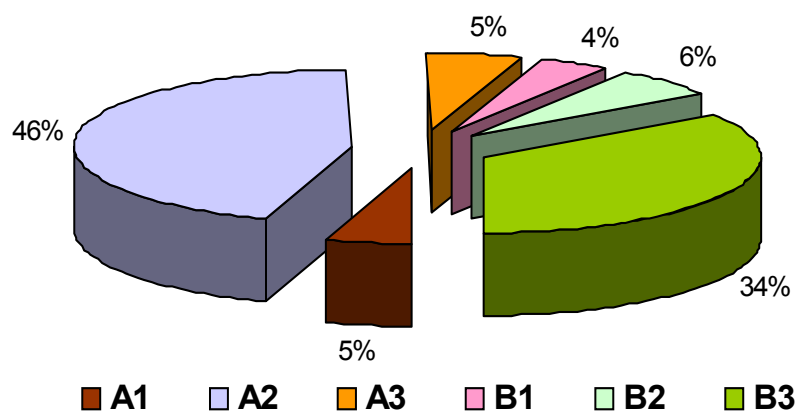


Figura 10: Tipo de fractura de Cadera (AO)

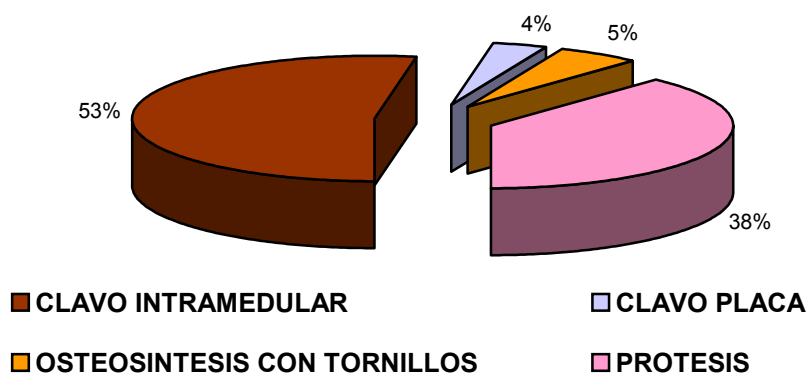


Figura 11: Tipo de tratamiento

IV.1.1.2. Variables Densitométricas.

Aparecen recogidas en la tabla 9. La media de DMO a nivel de columna lumbar fue de 0,792 g/cm² y a nivel de cadera total de 0,620 g/cm². Los valores medios de T-score oscilaron entre -2,8 y -2,3.

Tabla 9. Variables densitométricas basales

	N		Media	DE.	Mínimo	Máximo	Mediana	Percentiles	
	Válidos	Perdidos						25	75
CL DMO (g/cm ²)	228	11	0,792	0,163	0,390	1,387	0,794	0,672	0,900
CL t score	228	11	-2,4	1,5	-5,9	2,7	-2,4	-3,5	-1,3
CL z score	145	94	0	1,61	-5	4	0	-1	1
CT DMO (g/cm ²)	229	10	0,620	0,150	0,256	1,03	0,61	0,540	0,710
CT t score	228	11	-2,7	1,0	-5,4	0,5	-2,7	-3,3	-2,1
CT z score	142	97	-0,8	1,0	-3,4	1,9	-0,9	-1,4	-0,3
CF DMO (g/cm ²)	229	10	0,546	0,103	0,308	0,826	0,544	0,477	0,614
CF t score	229	10	-2,8	0,90	-4,9	-0,1	-2,8	-3,4	-2,2
CF z score	140	99	-0,6	1	-2,8	2,2	-0,6	-1,2	-0,1
IT DMO (g/cm ²)	229	10	0,725	0,162	0,323	1,235	0,713	0,623	0,831
IT t score	228	11	-2,5	1,0	-5,0	0,9	-2,5	-3,1	-1,9
IT z score	140	99	-0,8	1,0	-3,5	1,3	-0,8	-1,4	-0,2
TR DMO (g/cm ²)	229	10	0,476	0,119	0,190	0,887	0,470	0,402	0,540
TR t score	227	12	-2,3	1,0	-5,1	0,9	-2,3	-3,0	-1,7
TR z score	141	98	-0,8	1,013	-3,1	2,4	-1,5	-0,9	-0,2

CL: columna lumbar; CT: cadera total; CF: cuello de fémur; IT: intertrocantérea; TR: trocánter.

Se analizó la prevalencia de osteoporosis (T-score $\leq -2,5$ DE) y osteopenia (T-score entre -1 y -2,5 DE) de los pacientes que se incluyeron en el estudio. En la figura 12 se muestran los resultados en columna lumbar, encontrándose un 54% de pacientes sin criterios densitométricos de osteoporosis.

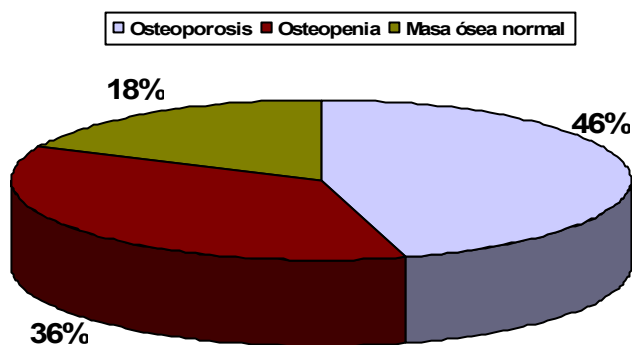


Figura 12. Prevalencia de osteoporosis, osteopenia y masa ósea normal en columna lumbar

En la figura 13 se muestra la prevalencia de osteoporosis y osteopenia en cadera total. Los pacientes que no tenían osteoporosis fueron el 39%.

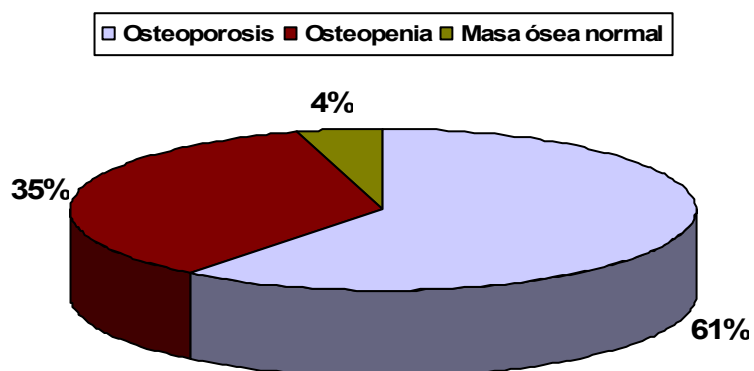


Figura 13. Prevalencia de osteoporosis, osteopenia y masa ósea normal a nivel de cadera total

IV.1.1.3. Variables analíticas.

Los datos analíticos basales de los pacientes se recogen en la tabla 10. El valor medio de la vitamina D fue de 13 ng/ml y el de la albúmina 3,20 g/dl.

Tabla 10. Datos analíticos basales.

	N válido	Media	DE	Mínimo	Máximo	Mediana	Percentil 25	Percentil 75
Calcio (mg/dl)	234	8,7	0,6	7	10	8,8	8,3	9,1
Fósforo (mg/dl)	234	3,3	0,7	1,8	5,2	3,2	2,8	3,7
Albúmina(g/dl)	235	3,2	0,5	1,7	5,4	3,2	2,9	3,5
Creatinina (mg/dl)	225	1,0	0,6	0,3	5,7	,9	0,7	1,1
Aclaramiento creatinina (ml/min)	225	58	26	8	154	54	39	73
T3T(ng/dl)	229	63	23	15	150	63	48	76
T4L(ng/dl)	230	1,3	0,3	0,3	2,4	1,3	1,1	1,4
TSH (μUI/ml)	230	2,4	6,6	0,03	96,6	1,5	,9	2,3
vitamina D (ng/ml)	213	13	11	2	100	11	6	17
PTH (pg/ml)	218	58	41	3	280	48	31	73
FAO (μg/l)	217	11,5	9,1	1,0	66,3	9,1	7,1	11,7
OC (ng/ml)	216	7,5	4,5	0,2	22,9	6,4	4,1	9,9
β-CTX (ng/ml)	221	0,73	1,71	0,09	1,94	0,57	0,42	0,78

IV.1.1.4. Variables de valoración funcional

Las variables de valoración funcional basales según la escala de Merle D'Aubigne (tabla 7) vienen recogidas en las tablas 11, 12, 13 y 14 respectivamente. El valor medio de la variable dolor fue de 5,9, de la variable marcha 4,8, de la variable movilidad 5,1 y la media de la puntuación total fue de 15 puntos.

Tabla 11 . Valoración funcional basal. Variable Dolor

DOLOR Puntuación	Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
2	1	0,4	0,4
3	16	6,7	7,1
4	43	18,0	25,1
5	72	30,1	55,2
6	107	44,8	100,0
Total	239	100,0	

Tabla 12: Valoración funcional basal. Variable Marcha

MARCHA Puntuación	Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
0	1	0,4	0,4
1	2	,8	1,3
2	7	2,9	4,2
3	23	9,6	13,8
4	36	15,1	28,9
5	92	38,5	67,4
6	78	32,6	100,0
Total	239	100,0	

Tabla13. Valoración funcional basal. Variable Movilidad

MOVILIDAD Puntuación	Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
2	3	1,3	1,3
3	15	6,3	7,5
4	33	13,8	21,3
5	69	28,9	50,2
6	119	49,8	100,0
Total	239	100,0	

Tabla 14. Valoración funcional basal. Puntuación Total

VALORACION FUNCIONAL TOTAL	Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
6	2	0,8	0,8
7	1	0,4	1,3
8	2	0,8	2,1
9	10	4,2	6,3
10	6	2,5	8,8
11	7	2,9	11,7
12	25	10,5	22,2
13	7	2,9	25,1
14	9	3,8	28,9
15	56	23,4	52,3
16	8	3,3	55,6
17	32	13,4	69,0
18	74	31,0	100,0
Total	239	100,0	

IV.1.2. INFLUENCIA DEL SEXO

IV.1.2.1. Variables antropométricas, demográficas, antecedentes, tipo de fractura y cirugía

Estas variables vienen recogidas en las tablas 15 y 16. En la tabla 15 se observan diferencias en edad, peso y talla teniendo las mujeres una edad superior a los hombres mientras que los hombres presentan un peso y talla superior.

Tabla 15. Variables antropométricas (edad, peso, talla e IMC) por sexos

	Sexo					
	Hombre			Mujer		
	N	Media	DE	N	Media	DE
Edad	50	79	8	189	82	7
Peso	50	69	10	189	61	11
Talla	50	167	7	189	156	6
IMC	50	25,03	3,24	189	25,35	3,89

En la tabla 16 observamos diferencias en los hombres en cuanto al hábito de fumar, ausencia de fracturas osteoporóticas previas y mayores niveles de vitamina D basales (≥ 30 ng/ml). En el tipo de fractura A2 hay diferencias significativas en el grupo de mujeres.

Tabla 16. Antecedentes, características de la fractura, aclaramiento de creatinina y puntos de corte de vitamina D de 12 y 30 ng/ml por sexos

		Sexo				p
		Hombre		Mujer		
		N	%	N	%	
Tabaquismo	No	25	50,0%	177	93,7%	<0,001
	Sí	25	50,0%	12	6,3%	
Fractura previa	No	47	94,0%	140	74,1%	0,002
	Sí	3	6,0%	49	25,9%	
Antecedentes Familiares	No	45	90,0%	172	91,0%	0,827
	Sí	5	10,0%	17	9,0%	
Tipo de fractura	A1 2 fragmentos	5	10,0%	7	3,7%	0,240
	A2 Multifragmentaria*	16	32,0%	91	48,1%	
	A3 Invertida	4	8,0%	9	4,8%	
	B1 Impactada en valgo	2	4,0%	8	4,2%	
	B2 Desplazada < 50%	4	8,0%	11	5,8%	
	B3 Desplazada > 50%	19	38,0%	63	33,3%	

Tipo de cirugía	clavo im	24	48,0%	102	54,0%	0,468
	clavo placa	1	2,0%	8	4,2%	
	OS 7,3	5	10,0%	8	4,2%	
	protesis	20	40,0%	71	37,0%	
Aclaramiento Creatinina (ml/min)	<30	3	6,1%	25	14,3%	0,291
	30-59	25	51,0%	86	49,1%	
	≥60	21	42,9%	64	36,6%	
vitamina D (ng/ml)	<12*	19	40,4%	100	60,2%	0,016
	≥12	28	59,6%	66	39,8%	
vitamina D (ng/ml)	<30	41	87,2%	154	92,8%	0,228
	≥30	6	12,8%	12	7,2%	

*P<0,05

IV.1.2.2. Variables densitométricas

Se encontraron diferencias en las variables densitométricas con valores mayores a nivel de CL DMO, CF DMO, TR DMO, TR T-score, IT DMO, IT T-score, CT DMO y CT T-score en los varones, mientras que el único parámetro más elevado en las mujeres fue el CL Z-score, tal y como se muestra en la tabla 17..

Tabla 17. Variables densitométricas por sexos

	Sexo					
	Hombre			Mujer		
	N válido	Media	DE	N válido	Media	DE
CL DMO* (g/cm ²)	50	0,852	0,186	178	0,775	0,152
CL t score	50	-2,1	1,7	178	-2,4	1,4
CL z score*	35	-1	2	110	0	1
CT DMO* (g/cm ²)	50	0,71	0,15	179	0,59	0,14
CT t score*	49	-2,1	1,0	179	-2,8	,9
CT z score	34	-1,0	1,3	108	-0,8	,9
CF DMO* (g/cm ²)	50	0,605	0,109	179	0,529	0,095
CF t score*	50	-2,3	,9	179	-2,9	,9
CF z score	34	-0,8	1,0	106	-0,5	,9
TR DMO* (g/cm ²)	50	0,578	0,140	179	0,447	0,094
TR t score*	48	-1,6	1,1	179	-2,6	,9
TR z score	34	-0,7	1,4	107	-0,8	,9
IT DMO* (g/cm ²)	50	0,814	0,178	179	0,700	0,148
IT t score*	49	-2,1	1,0	179	-2,6	1,0
IT z score	32	-1,1	1,2	108	-0,7	,9

*p<0,05 . CL: columna lumbar; CT: cadera total; CF: cuello de fémur; IT: intertrocantérea; TR: trocánter.

IV.1.2.3. Variables analíticas

En la tabla 18 se evidencian diferencias significativas en cuanto a las cifras de aclaramiento renal y OC.

Tabla 18. Variables analíticas por sexos

	Sexo					
	Hombre			Mujer		
	N	Media	DE	N	Media	DE
Calcio (mg/dl)	49	8,7	0,6	185	8,7	0,60
Fósforo (mg/dl)	49	3,1	0,6	185	3,3	0,7
Albúmina(g/dl)	50	3,3	0,5	185	3,2	0,5
Creatinina (mg/dl)	49	1,1	0,7	176	1,0	0,6
Aclaramiento Creatinina*(ml/min)	49	65	30	176	57	25
T3T(ng/dl)	49	64	27	180	63	22
T4L(ng/dl)	49	1,3	0,3	181	1,3	0,3
TSH (μUI/ml)	49	1,8	1,2	181	2,5	7,2
vitamina D (ng/ml)	47	16	9	166	13	11
PTH (pg/ml)	47	48	35	171	61	42
FAO (μg/l)	48	10,7	9,6	169	11,8	9,0
OC* (ng/ml)	47	6,2	3,9	169	7,9	4,6
β-CTX (ng/ml)	45	0,52	0,29	176	0,79	1,91

*p<0,05

IV.1.2.4. Variables de valoración funcional

Desde el punto de vista funcional La única diferencia se encontró a favor de las mujeres con puntuación de 4 en la variable funcional de marcha (tabla 19).

Tabla 19. Variables de valoración funcional por sexos

		Sexo				p
		Hombre		Mujer		
		Recuento	%	Recuento	%	
Dolor	2	0	,0%	1	0,5%	0,806
	3	5	10,0%	11	5,8%	
	4	8	16,0%	35	18,5%	
	5	16	32,0%	56	29,6%	
	6	21	42,0%	86	45,5%	

Marcha	0	0	0,0%	1	0,5%	0,261
	1	1	2,0%	1	0,5%	
	2	2	4,0%	5	2,6%	
	3	8	16,0%	15	7,9%	
	4*	3	6,0%	33	17,5%	
	5	19	38,0%	73	38,6%	
	6	17	34,0%	61	32,3%	
Movilidad	2	0	0,0%	3	1,6%	0,348
	3	6	12,0%	9	4,8%	
	4	6	12,0%	27	14,3%	
	5	15	30,0%	54	28,6%	
	6	23	46,0%	96	50,8%	
Total	6	0	0,0%	2	1,1%	0,204
	7	0	0,0%	1	0,5%	
	8	2	4,0%	0	0,0%	
	9	3	6,0%	7	3,7%	
	10	1	2,0%	5	2,6%	
	11	3	6,0%	4	2,1%	
	12	4	8,0%	21	11,1%	
	13	0	0,0%	7	3,7%	
	14	1	2,0%	8	4,2%	
	15	14	28,0%	42	22,2%	
	16	2	4,0%	6	3,2%	
	17	4	8,0%	28	14,8%	
	18	16	32,0%	58	30,7%	

*p<0,05 mujeres vs. Hombres

IV.1.3. INFLUENCIA DEL TIPO DE FRACTURA

IV.1.3.1. Variables antropométricas, demográficas, antecedentes, tipo de fractura y cirugía.

En los valores de la tabla 20 no se han observado diferencias significativas entre ambos tipos de fracturas en lo que se refiere a los parámetros de edad, peso, talla e IMC

Tabla 20. Variables antropométricas (edad,peso, talla e IMC) según tipo de fractura

	Tipo de fractura de cadera					
	Pertrocantéreas			Intracapsulares		
	N	Media	DE	N	Media	DE
Edad	132	81	7	107	81	8
Peso	132	63	11	107	63	11
Talla	132	158	7	107	158	8
IMC	132	25,28	3,68	107	25,29	3,86

En la tabla 21 se evidencian diferencias en los antecedentes de tabaquismo (mayor en las pertrocantéreas), en el tratamiento, pues cada fractura tiene su indicación quirúrgica y las pertrocantéreas se trataron con clavos placa y clavos intramedulares con diferencia significativamente estadística, mientras que las intracapsulares lo fueron con osteosíntesis y prótesis. Las diferencias significativas en el tipo de fractura se explican por la propia definición de las mismas ya sean pertrocantéreas o intracapsulares.

Tabla 21. Antecedentes, características de la fractura, aclaramiento de creatinina y puntos de corte de 12 y 30 ng/ml de vitamina D según el tipo de fractura

		Tipo de fractura de cadera				p
		Pertrocantéreas		Intracapsulares		
		N	%	N	%	
Sexo	Hombre	25	18,9%	25	23,4%	0,403
	Mujer	107	81,1%	82	76,6%	
Tabaquismo	No	110	83,3%	92	86,0%	0,574
	Si*	22	16,7%	15	14,0%	
Fractura previa	No	97	73,5%	90	84,1%	0,048
	Sí	35	26,5%	17	15,9%	
Antecedentes Familiares	No	120	90,9%	97	90,7%	0,946
	Si	12	9,1%	10	9,3%	
Tipo de fractura	A1*	12	9,1%	0	0,0%	<0,001
	A2*	107	81,1%	0	0,0%	
	A3*	13	9,8%	0	0,0%	
	B1*	0	0,0%	10	9,3%	
	B2*	0	0,0%	15	14,0%	
	B3*	0	0,0%	82	76,6%	
Tipo de cirugía	clavo im*	123	93,2%	3	2,8%	<0,001
	clavo placa*	8	6,1%	1	,9%	
	OS 7,3*	0	0,0%	13	12,1%	
	Protesis*	1	,8%	90	83,2%	
Aclaramiento creatinina (ml/min)	<30	12	9,8%	16	15,8%	0,209
	30-59	59	48,0%	52	51,5%	
	≥60	52	42,3%	33	32,7%	
vitamina D(ng/ml)	<12	70	60,3%	49	50,5%	0,150
	≥12	46	39,7%	48	49,5%	
vitamina D(ng/ml)	<30	110	94,8%	85	87,6%	0,060
	≥30	6	5,2%	12	12,4%	

*P<0,05

IV.1.3.2. Variables densitométricas

Los valores densitométricos según el tipo de fractura de cadera las vemos en la tabla 22 con valores significativamente mayores en las intracapsulares.

Tabla 22. Variables densitométricas según el tipo de fractura

	Tipo de fractura de cadera					
	Petrocantéreas			Intracapsulares		
	N válido	Media	DE	N válido	Media	DE
CL DMO* (g/cm ²)	126	0,765	0,155	102	0,825	0,167
CL t score*	126	-2,6	1,4	102	-2,1	1,6
CL z score	82	0	1	63	0	2
CT DMO* (g/cm ²)	126	0,59	0,12	103	0,65	0,17
CT t score*	126	-2,9	0,9	102	-2,4	1,0
CT z score*	81	-1,0	,9	61	-0,6	1,0
CF DMO* (g/cm ²)	126	0,532	0,100	103	0,562	0,104
CF t score*	126	-2,9	0,9	103	-2,6	0,9
CF z score	79	-0,7	1,0	61	-0,5	1,0
TR DMO* (g/cm ²)	126	0,447	0,103	103	0,511	0,128
TR t score*	125	-2,6	0,9	102	-2,0	1,1
TR z score*	82	-1,1	,9	59	-0,4	1,1
IT DMO* (g/cm ²)	126	0,692	0,146	103	0,764	0,171
IT t score*	126	-2,7	0,9	102	-2,3	1,0
IT z score*	78	-1,0	1,0	62	-0,6	1,0

*p<0,05 . CL: columna lumbar; CT: cadera total; CF: cuello de fémur; IT: intertrocantérea; TR: trocánter.

IV.1.3.3. Variables analíticas

Respecto a las variables analíticas en la tabla 23 se evidencian diferencias significativas al mostrar las pertrocantéreas menores concentraciones de vitamina D, además de menor creatinina plasmática y un mayor aclaramiento de creatinina. En el resto de variables no se objetivaron diferencias significativas entre ambos tipos de fracturas.

Tabla 23. Variables analíticas según el tipo de fractura

	Tipo de fractura de cadera					
	Pertrocantéreas			Intracapsulares		
	N	Media	DE	N	Media	DE
Calcio (mg/dl)	129	8,7	0,57	105	8,8	0,61
Fósforo (mg/dl)	129	3,2	0,7	105	3,3	0,6
Albúmina(g/dl)	130	3,2	0,5	105	3,3	0,5
Creatinina *(mg/dl)	124	0,9	0,4	101	1,1	0,8
Aclaramiento Creatinina* (ml/min)	124	62	28	101	55	24
T3T(ng/dl)	126	62	24	103	64	22
T4L(ng/dl)	126	1,3	0,3	104	1,3	0,3
TSH (μUI/ml)	126	2,0	1,7	104	2,8	9,4
vitamina D* (ng/ml)	116	12	8	97	15	13
PTH (pg/ml)	120	61	36	98	55	46
FAO (μg/l)	119	12,1	10,8	98	10,7	6,5
OC (ng/ml)	118	7,3	4,1	98	7,8	4,9
β-Ctx (ng/ml)	123	0,84	2,27	98	0,61	0,30

*p<0,05

IV.1.3.4. Variables de valoración funcional

En la tabla 24 se observa que no hay diferencias significativas en la valoración funcional dependiendo del tipo de fractura de cadera.

Tabla 24. Variables funcionales según el tipo de fractura

		Tipo de fractura de cadera				p
		Petrocantéreas		Intracapsulares		
		Recuento	%	Recuento	%	
Dolor	2	0	0,0%	1	0,9%	0,488
	3	9	6,8%	7	6,5%	
	4	24	18,2%	19	17,8%	
	5	35	26,5%	37	34,6%	
	6	64	48,5%	43	40,2%	
Marcha	0	1	0,8%	0	0,0%	0,706
	1	1	0,8%	1	0,9%	
	2	5	3,8%	2	1,9%	
	3	14	10,6%	9	8,4%	
	4	16	12,1%	20	18,7%	
	5	50	37,9%	42	39,3%	
	6	45	34,1%	33	30,8%	
Movilidad	2	2	1,5%	1	0,9%	0,173
	3	8	6,1%	7	6,5%	
	4	18	13,6%	15	14,0%	
	5	30	22,7%	39	36,4%	
	6	74	56,1%	45	42,1%	
Total	6	1	0,8%	1	0,9%	0,740
	7	1	0,8%	0	0,0%	
	8	1	0,8%	1	0,9%	
	9	6	4,5%	4	3,7%	
	10	4	3,0%	2	1,9%	
	11	3	2,3%	4	3,7%	
	12	12	9,1%	13	12,1%	
	13	5	3,8%	2	1,9%	
	14	3	2,3%	6	5,6%	
	15	27	20,5%	29	27,1%	
	16	6	4,5%	2	1,9%	
	17	21	15,9%	11	10,3%	
	18	42	31,8%	32	29,9%	

IV.1.4. INFLUENCIA DE LAS CONCENTRACIONES DE VITAMINA D

En el análisis de resultados se tomaron dos puntos de corte para las concentraciones de vitamina D, que fueron 12 y 30 ng/ml.

IV.1.4.1. PUNTO DE CORTE 12 ng/ml

IV.1.4.1.1. Variables antropométricas, demográficas, antecedentes, tipo de fractura y cirugía

En la tabla 25 se objetivan valores mayores de peso y talla en aquellos pacientes con cifras de vitamina D iguales o mayores de 12 ng/ml.

Tabla 25. Variables antropométricas (edad, peso, talla e IMC) según punto de corte de vitamina D de 12 ng/ml

	vitamina D (ng/ml)					
	<12			≥12		
	N	Media	DE	N	Media	DE
Edad	119	82	7	94	81	7
Peso*	119	61	11	94	66	10
Talla*	119	156	8	94	159	8
IMC	119	24,96	3,92	94	25,85	3,63

p<0,05

En la tabla 26 se refleja que las concentraciones más bajas de vitamina D (< 12 ng/ml) son más frecuentes en mujeres y en no fumadores. Las fracturas del tipo A2 presentan diferencias significativas en el grupo de < 12 ng/ml. Las cifras de aclaramiento entre 30 y 59 presentan diferencias significativas a favor del grupo de igual o mayores niveles de vitamina D de 12 ng/ml.

Tabla 26. Sexo, antecedentes, características de la fractura, aclaramiento de creatinina y niveles de vitamina D según punto de corte de 12 ng/ml

		vitamina D (ng/ml)				p
		<12		≥12		
		N	%	N	%	
Sexo	Hombre*	19	16,0%	28	29,8%	0,016
	Mujer	100	84,0%	66	70,2%	
Tabaquismo	No	104	87,4%	74	78,7%	0,09

Fractura previa	Sí	15	12,6%	20	21,3%	0,390
	No	89	74,8%	75	79,8%	
Antecedentes Familiares	Sí	30	25,2%	19	20,2%	0,434
	No	110	92,4%	84	89,4%	
Tipo de fractura	Sí	9	7,6%	10	10,6%	0,407
	A1	4	3,4%	5	5,3%	
	A2 *	61	51,3%	35	37,2%	
	A3	5	4,2%	6	6,4%	
	B1	4	3,4%	6	6,4%	
	B2	6	5,0%	7	7,4%	
	B3	39	32,8%	35	37,2%	
Tipo Cirugía	Clavo im	67	56,3%	45	47,9%	0,345
	Clavo placa	5	4,2%	2	2,1%	
	OS 7,3	5	4,2%	8	8,5%	
	prótesis	41	34,5%	39	41,5%	
Aclaramiento creatinina (ml/min)*	<30	18	16,1%	7	7,8%	0,063
	30-59*	47	42,0%	51	56,7%	
	≥60	47	42,0%	32	35,6%	
vitamina D (ng/ml)	<30	119	100,0%	76	80,9%	<0,001
	≥30	0	0,0%	18	19,1%	

*p<0,05

IV.1.4.1.2. Variables densitométricas

En la tabla 27 se muestran los valores densitométricos respecto del punto de corte de vitamina D de 12 ng/ml, evidenciándose valores significativamente mayores en el grupo de valor igual o superior a 12 para la mayoría de las variables densitométricas.

Tabla 27. Variables antropométricas según punto de corte de 12 ng/ml de vitamina D

	vitamina D (ng/ml)					
	<12			≥12		
	N válido	Media	DE	N válido	Media	DE
CL DMO* (g/cm ²)	114	0,765	0,157	91	0,820	0,167
CL t score*	114	-2,6	1,4	91	-2,1	1,6
CL z score	69	0	2	61	0	2
CT DMO* (g/cm ²)	115	0,58	0,15	91	0,65	0,13
CT t score*	115	-2,9	1,0	90	-2,5	1,0
CT z score*	69	-1,1	1,0	57	-0,6	0,9
CF DMO* (g/cm ²)	115	0,518	0,100	91	0,575	0,101
CF t score*	115	-3,0	0,9	91	-2,5	0,9
CF z score	68	-0,9	0,9	59	-0,3	1,0
TR DMO* (g/cm ²)	115	0,446	0,109	91	0,507	0,121

TR t score*	114	-2,6	1,0	91	-2,0	1,1
TR z score*	67	-1,1	1,0	59	-0,5	1,0
IT DMO* (g/cm ²)	115	0,696	0,150	91	0,757	0,167
IT t score*	115	-2,6	,9	90	-2,3	1,0
IT z score*	67	-1,1	1,0	57	-0,6	0,9

*p<0,05 . CL: columna lumbar; CT: cadera total; CF: cuello de fémur; IT: intertrocanterea; TR: trocánter.

IV.1.4.1.3. Variables analíticas

En la tabla 28 observamos que cifras de albúmina eran las significativamente mayores en el grupo de pacientes con valores de vitamina D igual o mayor a 12 ng/ml, mientras que por el contrario aquellos con cifras menores de 12 ng/ml presentaban valores mayores de PTH y β -CTX séricos.

Tabla 28. Variables analíticas según punto de corte de 12 ng/ml de vitamina D

	vitamina D (ng/ml)					
	<12			≥12		
	N	Media	DE	N	Media	DE
Calcio (mg/dl)	119	8,7	0,6	93	8,8	0,6
Fósforo (mg/dl)	119	3,2	0,7	93	3,3	0,7
Albúmina*(g/dl)	119	3,1	0,5	94	3,3	0,4
Creatinina (mg/dl)	112	1,0	0,7	90	1,0	0,6
Aclaramiento Creatinina (ml/min)	112	59	29	90	58	24
T3T(ng/dl)	117	63	22	92	64	24
T4L(ng/dl)	119	1,3	0,2	91	1,3	0,3
TSH (μ UI/ml)	118	1,9	1,4	92	3,0	10,0
vitamina D* (ng/ml)	119	7	3	94	22	11
PTH* (pg/ml)	119	66	43	93	48	37
FAO (μ g/l)	119	11,9	8,7	93	10,6	8,7
OC (ng/ml)	117	7,4	4,2	93	7,9	5,0
β -CTX * (ng/ml)	115	0,67	0,33	88	0,55	0,28

* p<0,05

IV.1.4.1.4. Variables de valoración funcional

Respecto a la valoración funcional y los valores de vitamina D con punto de corte en 12 ng/ml no se observaron diferencias significativamente estadísticas, tal y como se expone en la tabla 29.

Tabla 29. Variables funcionales según punto de corte de 12 ng/ml de vitamina D

		vitamina D (ng/ml)				p
		<12		≥12		
		N	%	N	%	
Dolor	2	1	0,8%	0	0,0%	0,365
	3	7	5,9%	2	2,1%	
	4	23	19,3%	13	13,8%	
	5	36	30,3%	30	31,9%	
	6	52	43,7%	49	52,1%	
Marcha	0	1	0,8%	0	0,0%	0,108
	1	1	0,8%	1	1,1%	
	2	4	3,4%	2	2,1%	
	3	12	10,1%	3	3,2%	
	4	23	19,3%	9	9,6%	
	5	42	35,3%	42	44,7%	
	6	36	30,3%	37	39,4%	
Movilidad	2	3	2,5%	0	0,0%	0,261
	3	6	5,0%	3	3,2%	
	4	19	16,0%	10	10,6%	
	5	35	29,4%	26	27,7%	
	6	56	47,1%	55	58,5%	
Total	6	2	1,7%	0	0,0%	0,270
	7	1	0,8%	0	0,0%	
	8	0	0,0%	2	2,1%	
	9	5	4,2%	1	1,1%	
	10	4	3,4%	1	1,1%	
	11	3	2,5%	0	0,0%	
	12	14	11,8%	8	8,5%	
	13	5	4,2%	1	1,1%	
	14	4	3,4%	3	3,2%	
	15	26	21,8%	25	26,6%	
	16	4	3,4%	4	4,3%	
	17	17	14,3%	14	14,9%	
	18	34	28,6%	35	37,2%	

IV.1.4.2. Punto De Corte 30 ng/ml

IV.1.4.2.1. Variables antropométricas, demográficas, antecedentes, tipo de fractura y cirugía

En la tabla 30 la única variable que presenta diferencias respecto al punto de corte de vitamina D de 30 ng/ml es la talla, presentando valores mayores en aquellos pacientes con valores iguales o mayores de 30 ng/ml.

Tabla 30. Variables antropométricas (edad, peso, talla e IMC) según punto de corte de 30 ng/ml de vitamina D

	vitamina D (ng/ml)					
	<30			≥30		
	N	Media	DE	N	Media	DE
Edad	195	82	7	18	80	10
Peso	195	63	11	18	67	10
Talla*	195	157	7	18	161	11
IMC	195	25,33	3,86	18	25,60	3,38

* p<0,05

En la tabla 31 observamos que las variables que presentan diferencias respecto al punto de corte de vitamina D de 30 ng/ml son las fracturas de tipo B1 y por lo tanto las tratadas con osteosíntesis siendo más probable que estas fracturas tengan valores de vitamina D iguales o mayores de 30 ng/ml.

Tabla 31. Sexo, antecedentes, características de la fractura, aclaramiento de creatinina y niveles de vitamina D según punto de corte de 30 ng/ml de vitamina D

		vitamina D (ng/ml)				p
		<30		≥30		
		N	%	N	%	
Sexo	Hombre	41	21,0%	6	33,3%	0,228
	Mujer	154	79,0%	12	66,7%	
Tabaquismo	No	164	84,1%	14	77,8%	0,488
	Sí	31	15,9%	4	22,2%	
Fractura previa	No	148	75,9%	16	88,9%	0,210
	Sí	47	24,1%	2	11,1%	
Antecedentes Familiares	No	179	91,8%	15	83,3%	0,228
	Sí	16	8,2%	3	16,7%	
Tipo de fractura	A1	9	4,6%	0	0,0%	0,010
	A2	91	46,7%	5	27,8%	

Tipo cirugía	A3	10	5,1%	1	5,6%	
	B1 *	6	3,1%	4	22,2%	
	B2	12	6,2%	1	5,6%	
	B3	67	34,4%	7	38,9%	
	clavo im	106	54,4%	6	33,3%	0,030
	clavo placa	7	3,6%	0	0,0%	
	OS 7,3*	9	4,6%	4	22,2%	
	prótesis	72	36,9%	8	44,4%	
Aclaramiento creatinina (ml/min)	<30	25	13,6%	0	0,0%	0,248
	30-59	88	47,8%	10	55,6%	
	≥60	71	38,6%	8	44,4%	
vitamina D (ng/ml)	<12	119	61,0%	0	0,0%	<0,001
	≥12	76	39,0%	18	100,0%	

*p<0,05

IV.1.4.2.2. Variables densitométricas

No se encontraron diferencias significativas en las variables densitométricas respecto al punto de corte de 30 ng/ml de vitamina D salvo en DMO TR expresado como z-score.

Tabla 32. Variables densitométricas según punto de corte de 30 ng/ml de vitamina D

	vitamina D (ng/ml)					
	<30			≥30		
	N válido	Media	DE	N válido	Media	DE
CL DMO (g/cm ²)	188	0,786	,161	17	0,820	0,187
CL t score	188	-2,4	1,5	17	-2,1	1,7
CL z score	119	0	2	11	0	2
CT DMO (g/cm ²)	189	0,61	0,14	17	0,65	0,18
CT t score	189	-2,7	1,0	16	-2,6	1,2
CT z score	116	-0,9	0,9	10	-0,5	1,5
CF DMO (g/cm ²)	189	0,541	0,101	17	0,571	0,135
CF t score	189	-2,8	,9	17	-2,5	1,2
CF z score	117	-0,7	,9	10	-0,1	1,5
TR DMO (g/cm ²)	189	0,470	0,113	17	0,505	0,166
TR t score	188	-2,4	1,0	17	-2,0	1,5
TR z score*	115	-0,9	1,0	11	-0,2	1,5
IT DMO (g/cm ²)	189	0,721	0,155	17	0,751	0,215
IT t score	189	-2,5	1,0	16	-2,4	1,2
IT z score	113	-0,9	0,9	11	-0,5	1,5

*p<0,05. CL: columna lumbar; CT: cadera total; CF: cuello de fémur; IT: intertrocanterea; TR: trocánter.

IV.1.4.2.3. Variables analíticas

En la tabla 33 observamos que las variables analíticas que presentan diferencias respecto al punto de corte de vitamina D de 30 ng/ml son por un lado el Calcio, albúmina y TSH que presentan más probabilidad tener un valor mayor en aquellos pacientes con más de 30 ng/ml de vitamina D; y por otro lado la PTH, y los β -CTX séricos que presentan más probabilidad de tener mayores valores en el grupo de pacientes con niveles de vitamina D menores de 12 ng/ml.

Tabla 33. Variables analíticas según punto de corte de 30 ng/ml de vitamina D

	vitamina D (ng/ml)					
	<30			≥30		
	N	Media	DE	N	Media	DE
Calcio* (mg/dl)	194	8,7	0,6	18	9,2	0,5
Fósforo (mg/dl)	194	3,3	0,7	18	3,3	0,6
Albúmina* (g/dl)	195	3,2	0,5	18	3,5	0,4
Creatinina (mg/dl)	184	1,0	0,6	18	0,9	0,3
Aclaramiento Creatinina (ml/min)	184	59	27	18	61	24
T3T (ng/dl)	192	63	22	17	74	27
T4L (ng/dl)	193	1,3	0,3	17	1,3	0,3
TSH* (μ UI/ml)	193	1,9	1,6	17	7,5	23,0
vitamina D* (ng/ml)	195	11	6	18	38	16
PTH* (pg/ml)	194	60	42	18	36	189
FAO (μ g/l)	194	11,3	8,8	18	11,6	8,7
OC (ng/ml)	192	7,4	4,4	18	9,9	5,2
β -CTX * (ng/ml)	186	0,63	0,32	17	0,47	0,20

*p<0,05

IV.1.4.2.4. Variables de valoración funcional

En la tabla 34 observamos que no hay diferencias significativas en las variables de valoración funcional respecto al punto de corte de vitamina D de 30 ng/ml, teniendo todas las variables una $p > 0,1$.

Tabla 34. Variables funcionales según punto de corte de 30 ng/ml de vitamina D

		vitamina D (ng/ml)				p
		<30		≥30		
		Recuento	%	Recuento	%	
Dolor	2	1	0,5%	0	0,0%	0,868
	3	9	4,6%	0	0,0%	
	4	33	16,9%	3	16,7%	
	5	61	31,3%	5	27,8%	
	6	91	46,7%	10	55,6%	
Marcha	0	1	0,5%	0	0,0%	0,949
	1	2	1,0%	0	0,0%	
	2	6	3,1%	0	0,0%	
	3	14	7,2%	1	5,6%	
	4	30	15,4%	2	11,1%	
	5	75	38,5%	9	50,0%	
	6	67	34,4%	6	33,3%	
Movilidad	2	3	1,5%	0	0,0%	0,825
	3	9	4,6%	0	0,0%	
	4	27	13,8%	2	11,1%	
	5	56	28,7%	5	27,8%	
	6	100	51,3%	11	61,1%	
Total	6	2	1,0%	0	0,0%	0,983
	7	1	0,5%	0	0,0%	
	8	2	1,0%	0	0,0%	
	9	6	3,1%	0	0,0%	
	10	5	2,6%	0	0,0%	
	11	3	1,5%	0	0,0%	
	12	20	10,3%	2	11,1%	
	13	5	2,6%	1	5,6%	
	14	6	3,1%	1	5,6%	
	15	48	24,6%	3	16,7%	
	16	7	3,6%	1	5,6%	
	17	27	13,8%	4	22,2%	
	18	63	32,3%	6	33,3%	

IV.2. ESTUDIO LONGITUDINAL

IV.2.1. COMPARABILIDAD DE GRUPOS SEGÚN ASIGNACIÓN BASAL

No se objetivaron diferencias significativamente estadísticas entre ambos grupos de tratamiento expresándose las variables y los datos en las tablas 35 a 39.

IV.2.1.1. Variables antropométricas, demográficas, antecedentes, tipo de fractura y cirugía

Tabla 35. Variables antropométricas (edad, peso, talla e IMC) según asignación basal

	grupo inicial					
	Calcio + vitamina D			Calcio + vitamina D+ ALN		
	N válido	Media	DE	N válido	Media	DE
Edad	125	81	7	114	81	7
Peso	125	64	12	114	62	10
Talla	125	158	8	114	157	7
IMC	125	25,31	4,04	114	25,26	3,44

Tabla 36. Sexo, antecedentes, características de la fractura, aclaramiento de de creatinina, y puntos de corte de vitamina D de 12 y 30 ng/ml según asignación basal

		grupo inicial				p
		Calcio + vitamina D		Calcio + vitamina D+ ALN		
		N	%	N	%	
Sexo	Hombre	27	21,6%	23	20,2%	0,787
	Mujer	98	78,4%	91	79,8%	
Tabaquismo	No	104	83,2%	98	86,0%	0,555
	Sí	21	16,8%	16	14,0%	
Fractura previa	No	96	76,8%	91	79,8%	0,571
	Sí	29	23,2%	23	20,2%	
Antecedentes Familiares	No	114	91,2%	103	90,4%	0,821
	Sí	11	8,8%	11	9,6%	
Tipo de cirugía	A1	7	5,6%	5	4,4%	0,756
	A2	56	44,8%	51	44,7%	
	A3	9	7,2%	4	3,5%	

Tipo de fractura	B1	5	4,0%	5	4,4%	
	B2	6	4,8%	9	7,9%	
	B3	42	33,6%	40	35,1%	
Aclaramiento creatinina (ml/min)	clavo im	66	52,8%	60	52,6%	0,761
	clavo placa	6	4,8%	3	2,6%	
	OS 7,3	7	5,6%	6	5,3%	
vitamina D (ng/ml)	prótesis	46	36,8%	45	39,5%	0,139
	<30	17	14,7%	11	10,2%	
	30-59	62	53,4%	49	45,4%	
vitamina D (ng/ml)	≥60	37	31,9%	48	44,4%	0,917
	<30	100	91,7%	95	91,3%	
	≥30	9	8,3%	9	8,7%	
vitamina D (ng/ml)	<12	66	60,6%	53	51,0%	0,159
	≥12	43	39,4%	51	49,0%	

IV.2.1.2. Variables densitométricas

Tabla 37. Variables densitométricas según asignación basal

	grupo inicial					
	Calcio + vitamina D			Calcio + vitamina D+ ALN		
	N válido	Media	DE	N válido	Media	DE
CL DMO (g/cm ²)	122	0,798	0,161	106	0,786	0,166
CL t score	122	-2,3	1,4	106	-2,4	1,6
CL z score	80	0	1	65	0	2
CT DMO (g/cm ²)	121	0,630	0,16	108	0,610	0,13
CT t score	120	-2,6	1,0	108	-2,8	1,0
CT z score	75	-0,8	0,9	67	-0,9	1,1
CF DMO (g/cm ²)	121	0,550	0,105	108	0,541	0,102
CF t score	121	-2,7	0,9	108	-2,8	0,9
CF z score	77	-0,6	0,8	63	-0,6	1,1
TR DMO (g/cm ²)	121	0,483	0,121	108	0,467	0,116
TR t score	120	-2,3	1,0	107	-2,4	1,0
TR z score	78	-0,7	1,0	63	-0,9	1,1
IT DMO (g/cm ²)	121	0,738	0,165	108	0,710	0,157
IT t score	120	-2,4	1,0	108	-2,6	1,0
IT z score	75	-0,8	1,0	65	-0,9	1,1

CL: columna lumbar; CT: cadera total; CF: cuello de fémur; IT: intertrocanterea; TR: trocánter.

IV.2.1.3. Variables analíticas

Tabla 38. Variables analíticas según asignación basal

	grupo inicial					
	Calcio + vitamina D			Calcio + vitamina D+ ALN		
	N válido	Media	DE	N válido	Media	DE
Calcio (mg/dl)	124	8,7	0,6	110	8,7	0,6
Fósforo (mg/dl)	124	3,3	0,7	110	3,2	0,6
Albúmina (g/dl)	124	3,2	0,4	111	3,2	0,6
Creatinina (mg/dl)	117	1,0	0,46	108	1,0	0,7
Aclaramiento Creatinina (ml/min)	117	56	24	108	61	28
T3T (ng/dl)	120	63	21	109	63	25
T4L (ng/dl)	121	1,3	0,3	109	1,3	0,3
TSH (μUI/ml)	121	2,2	1,9	109	2,6	9,2
vitamina D (ng/ml)	109	13	9,0	104	14	12
PTH (pg/ml)	112	56	35	106	61	47
FAO (μg/l)	112	12,3	10,5	105	10,7	7,4
OC (ng/ml)	113	7,4	4,8	103	7,7	4,2
β-CTX (ng/ml)	115	0,61	0,31	106	0,87	2,44

IV.2.1.4. Variables de valoración funcional

Tabla 39. Variables funcionales según asignación basal

		grupo inicial				p
		Calcio + vitamina D		Calcio + vitamina D		
		N	%	N	%	
Dolor	2	0	0,0%	1	0,9%	0,440
	3	10	8,0%	6	5,3%	
	4	22	17,6%	21	18,4%	
	5	42	33,6%	30	26,3%	
Marcha	6	51	40,8%	56	49,1%	0,939
	0	1	0,8%	0	0,0%	
	1	1	0,8%	1	0,9%	
	2	4	3,2%	3	2,6%	
	3	13	10,4%	10	8,8%	
	4	18	14,4%	18	15,8%	
Movilidad	5	50	40,0%	42	36,8%	0,962
	6	38	30,4%	40	35,1%	
	2	2	1,6%	1	0,9%	
	3	7	5,6%	8	7,0%	
Total	4	18	14,4%	15	13,2%	0,433

5	37	29,6%	32	28,1%	
6	61	48,8%	58	50,9%	
7	1	0,8%	0	0,0%	
8	0	0,0%	2	1,8%	
9	5	4,0%	5	4,4%	
10	5	4,0%	1	0,9%	
11	4	3,2%	3	2,6%	
12	12	9,6%	13	11,4%	
13	5	4,0%	2	1,8%	
14	4	3,2%	5	4,4%	
15	30	24,0%	26	22,8%	
16	7	5,6%	1	0,9%	
17	17	13,6%	15	13,2%	
18	34	27,2%	40	35,1%	

IV.2.2. COMPARABILIDAD DE GRUPOS SEGÚN TASA DE ABANDONOS

Al realizar la comparabilidad de los grupos según la tasa de abandonos hubo 4 posibilidades: que finalizara el seguimiento (incluido en el grupo que recibió calcio más vitamina D o en el grupo que recibió ALN más calcio y vitamina D), o bien que abandonara en el estudio habiendo sido incluido en uno de los dos grupos iniciales. La nomenclatura empleada en los grupos es la siguiente:

Grupo 1: Pacientes tratados con calcio más vitamina D que finalizaron el estudio.

Grupo 2: Pacientes tratados con ALN semanal más calcio con vitamina D que finalizaron el estudio.

Grupo 3: Pacientes excluidos del estudio por no finalizar el periodo de seguimiento que inicialmente pertenecían al grupo tratado con calcio más vitamina D.

Grupo 4: Pacientes excluidos del estudio por no finalizar el periodo de seguimiento que inicialmente pertenecían al grupo tratado con calcio más vitamina D más ALN semanal.

En la tabla 40 se recoge la distribución de los pacientes según su pertenencia a uno de estos cuatro grupos.

Tabla 40. Estadísticos descriptivos de los cuatro grupos. Los Grupos 1 y 2 finalizaron el estudio. Los Grupos 3 y 4 no finalizaron el estudio.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	1. Ca + vitamina D	79	33,1	33,1	33,1
	2 .Ca + vitamina D+ALN	68	28,5	28,5	61,5
	3. Pérdidas Ca+vitamina D	46	19,2	19,2	80,8
	4. Pérdidas de Ca+ vitamina D+ALN	46	19,2	19,2	100,0
	Total	239	100,0	100,0	

IV.2.2.1. Variables antropométricas, demográficas, tipo de fractura y cirugía.

En la tabla 41 se observa que la única variable con diferencias significativas fue la edad, siendo ésta mayor en los grupos que no finalizaron el estudio frente a los que si lo terminaron.

Tabla 41. Variables antropométricas (edad, peso, talla e IMC) según tasa de abandonos

	grupo											
	1 Ca+ vitamina D			2 Ca+ vitamina D+ALN			3 Pérdidas Ca+ vitamina D			4 Pérdidas Ca+ vitamina D+ALN		
	N	Media	DE	N	Media	DE	N	Media	DE	N	Media	DE
Edad*	79	80	7	68	80	7	46	84	8	46	84	7
Peso	79	65	13	68	62	9	46	61	9	46	64	11
Talla	79	158	8	68	157	8	46	159	8	46	158	7
IMC	79	25,98	4,36	68	25,16	3,50	46	24,17	3,15	46	25,41	3,38

*p<0,05 grupo 3 vs 1 y 2 y grupo 4 vs. 1 y 2.

En la tabla 42 se reflejan diferencias significativas del grupo 3 respecto al 1 y 2 respecto a la no existencia de antecedente de fractura osteoporótica previa, así como del 4 respecto al 1. Asimismo hay diferencias respecto al aclaramiento renal mayor de 60 en el grupo 2 comparado con el 3 y vitamina D menor de 12 ng/ml en el grupo 3 comparado con el 4.

Tabla 42. Sexo, antecedentes, características de la fractura, aclaramiento de de creatinina y puntos de corte de 12 y 30 ng/ml de vitamina D según tasa de abandonos

		grupo								p
		1 Ca+ vitamina D		2 Ca+vitamina D+ALN		3 Pérdidas Ca+vitamina D		4 Pérdidas de Ca+vitamina D+ALN		
		N	%	N	%	N	%	N	%	
Sexo	Hombre	17	21,5%	12	17,6%	10	21,7%	11	23,9%	0,867
	Mujer	62	78,5%	56	82,4%	36	78,3%	35	76,1%	
Tabaquismo	No	62	78,5%	56	82,4%	42	91,3%	42	91,3%	0,128
	Sí	17	21,5%	12	17,6%	4	8,7%	4	8,7%	
Fractura previa	No*	53	67,1%	50	73,5%	43	93,5%	41	89,1%	0,01
	Sí**	26	32,9%	18	26,5%	3	6,5%	5	10,9%	
Antecedentes Familiares	No	70	88,6%	58	85,3%	44	95,7%	45	97,8%	0,074
	Sí	9	11,4%	10	14,7%	2	4,3%	1	2,2%	
Tipo de fractura	A1	3	3,8%	2	2,9%	4	8,7%	3	6,5%	0,550
	A2	35	44,3%	35	51,5%	21	45,7%	16	34,8%	
	A3	6	7,6%	4	5,9%	3	6,5%	0	,0%	
	B1	5	6,3%	3	4,4%	0	0,0%	2	4,3%	

Tipo de Cirugía	B2	4	5,1%	5	7,4%	2	4,3%	4	8,7%	0,342
	B3	26	32,9%	19	27,9%	16	34,8%	21	45,7%	
	clavo im	41	51,9%	39	57,4%	25	54,3%	21	45,7%	
	clavo placa	4	5,1%	3	4,4%	2	4,3%	0	0,0%	
	OS 7,3	7	8,9%	3	4,4%	0	,0%	3	6,5%	
	protesis	27	34,2%	23	33,8%	19	41,3%	22	47,8%	
Aclaramiento creatinina (ml/min)	<30	8	10,4%	5	7,5%	9	23,1%	6	14,6%	0,017
	30-59	39	50,6%	27	40,3%	23	59,0%	22	53,7%	
	≥60***	30	39,0%	35	52,2%	7	17,9%	13	31,7%	
vitamina D (ng/ml)	<30	64	88,9%	57	89,1%	36	97,3%	38	95,0%	0,339
	≥30	8	11,1%	7	10,9%	1	2,7%	2	5,0%	
vitamina D (ng/ml)	<12****	38	52,8%	35	54,7%	28	75,7%	18	45,0%	0,044
	≥12	34	47,2%	29	45,3%	9	24,3%	22	55,0%	

*p<0,05 grupo 3 vs. 1 y 2 y grupo 4 vs. 1.

**p<0,05 grupo 1 vs. 3 y 4 , y grupo 2 vs. 3

*** p<0,05 grupo 2 vs. 3.

****p<0,05 grupo 3 vs.4.

IV.2.2.2. Variables densitométricas

Las variables densitométricas comparadas basalmente entre los sujetos que finalizaron o no el estudio según el tratamiento asignado se recogen en la tabla 43, pero no se encontraron diferencias significativamente estadísticas entre los grupos referidos a estos parámetros.

Tabla 43. variables densitométricas según tasa de abandonos

	grupo											
	1 Ca+vitamina D			2 Ca+vitamina D+ALN			3 Pérdidas Ca+vitamina D			4 Pérdidas de Ca+vitamina D+ALN		
	N	Media	DE	N	Media	DE	N	Media	DE	N	Media	DE
CL DMO (g/cm ²)	79	0,799	0,148	68	0,800	0,163	43	0,795	0,184	38	0,761	0,170
CL t score	79	-2,3	1,3	68	-2,3	1,5	43	-2,4	1,6	38	-2,6	1,7
CL z score	59	0	1	49	0	2	21	0	2	16	0	2
CT DMO (g/cm ²)	78	0,64	0,13	68	0,60	0,12	43	0,60	0,21	40	0,62	0,14
CT t score	77	-2,6	0,9	68	-2,8	1,0	43	-2,7	1,2	40	-2,7	1,1
CT z score	57	-0,7	1,0	51	-0,9	1,0	18	-1,0	,9	16	-1,0	1,2
CF DMO (g/cm ²)	78	0,563	0,093	68	0,548	0,105	43	0,525	0,119	40	0,531	,096
CF t score	78	-2,6	,8	68	-2,7	,9	43	-3,0	1,0	40	-2,9	,8
CF z score	56	-0,5	,8	48	-0,6	1,1	21	-0,8	1,0	15	-0,7	1,2
TR DMO (g/cm ²)	78	0,490	0,113	68	0,457	0,109	43	0,470	0,136	40	0,485	0,126
TR t score	78	-2,2	1,0	67	-2,5	1,0	42	-2,5	1,2	40	-2,3	1,1
TR z score	58	-0,6	,9	49	-0,9	1,1	20	-0,9	1,0	14	-1,0	1,1
IT DMO (g/cm ²)	78	0,744	0,156	68	0,707	0,147	43	0,727	0,183	40	0,715	0,175
IT t score	77	-2,4	1,0	68	-2,6	0,9	43	-2,5	1,1	40	-2,5	1,1
IT z score	54	-0,8	1,0	49	-0,9	1,0	21	-0,8	0,9	16	-0,9	1,2

CL: columna lumbar; CT: cadera total; CF: cuello de fémur; IT: intertrocantérea; TR: trocánter.

IV.2.2.3. Variables analíticas

En los datos de la tabla 44 solo hay diferencias en el aclaramiento renal, siendo mayor en ambos grupos que finalizaron el tratamiento en relación con el grupo 3.

Tabla 44. Variables analíticas según tasa de abandonos

	Grupo											
	1 Ca+vitamina D			2 Ca+vitamina D+ALN			3 Pérdidas Ca + vitamina D			4 Pérdidas de Ca+vitamina D+ALN		
	N	Media	D E	N	Media	DE	N	Media	DE	N	Media	DE
Calcio (mg/dl)	79	8,7	0,6	66	8,8	0,60	45	8,7	0,6	44	8,6	0,7
Fósforo (mg/dl)	79	3,3	0,7	66	3,3	0,6	45	3,2	0,7	44	3,2	0,6
Albumina (g/dl)	79	3,2	,42	67	3,3	0,48	45	3,2	0,36	44	3,1	0,7
Creatinina (mg/dl)	78	0,9	,4	67	0,9	0,4	39	1,1	0,6	41	1,1	1,0
Aclaramiento Creatinina* (ml/min)	78	61	25	67	64	25	39	46	19	41	57	31
T3T (ng/dl)	76	67	23	65	69	24	44	56	16	44	54	25
T4L (ng/dl)	77	1,3	0,3	65	1,3	0,3	44	1,3	0,3	44	1,3	0,2
TSH (μUI/ml)	77	2,4	2,2	65	3,2	11,8	44	1,7	1,0	44	1,7	1,2
vitamina D (ng/ml)	72	14	9	64	15	14	37	10	8	40	14	9
PTH (pg/ml)	74	52	32	65	57	44	38	63	38	41	66	52
FAO (μg/l)	74	11,4	8,3	64	11,3	8,5	38	14,0	13,8	41	9,8	5,1
OC (ng/ml)	74	7,7	5,2	63	7,7	3,7	39	6,8	4,2	40	7,6	4,9
β-CTX (ng/ml)	76	0,56	,31	65	0,97	3,11	39	0,71	0,31	41	0,71	0,36

* p< 0,05 grupos 1 y 2 vs. 3

IV.2.2.4. Variables de valoración funcional

Desde el punto de vista funcional se evidencian diferencias en los siguientes aspectos:

- Dolor de 3 puntos: Grupo 3 mayor probabilidad que grupo 1.
- Dolor de 6 puntos: grupo 1 mayor probabilidad que 3 y grupo 2 mayor probabilidad que 3 y 4.
- Marcha de 6 puntos: grupo 1 mayor probabilidad que 4 y grupo 2 mayor probabilidad que 3 y 4.
- Movilidad de 6 puntos: grupos 1 y 2 mayor probabilidad que grupos 3 y 4.
- Valoración total de 18: grupo 2 mayor probabilidad que 3 y 4.

Tabla 45. Variables de valoración funcional según tasa de abandonos

		Grupo								p
		1 Ca+vit. D		2 Ca+vit. D+ALN		3 Pérdidas Ca+vit. D		4 Pérdidas de Ca+vit.D+ALN		
		R	%	R	%	R	%	R	%	
Dolor	2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	2,2	<0,001
	3*	2	2,5	4	5,9	8	17,4	2	4,3	
	4	11	13,9	8	11,8	11	23,9	13	28,3	
	5	26	32,9	13	19,1	16	34,8	17	37,0	
	6**	40	50,6	43	63,2	11	23,9	13	28,3	
Marcha	0	0	0,0	0	0,0	1	2,2	0	0,0	0,003
	1	0	0,0	0	0,0	1	2,2	1	2,2	
	2	0	0,0	1	1,5	4	8,7	2	4,3	
	3	5	6,3	4	5,9	8	17,4	6	13,0	
	4	10	12,7	8	11,8	8	17,4	10	21,7	
	5	34	43,0	22	32,4	16	34,8	20	43,5	
	6***	30	38,0	33	48,5	8	17,4	7	15,2	
Movilidad	2	0	0,0	0	0,0	2	4,3	1	2,2	0,005
	3	3	3,8	4	5,9	4	8,7	4	8,7	
	4	8	10,1	5	7,4	10	21,7	10	21,7	
	5	20	25,3	16	23,5	17	37,0	16	34,8	
	6****	48	60,8	43	63,2	13	28,3	15	32,6	
TOTAL	6	0	0,0	0	0,0	1	2,2	1	2,2	0,001
	7	0	0,0	0	0,0	1	2,2	0	0,0	
	8	0	0,0	1	1,5	0	0,0	1	2,2	
	9	2	2,5	3	4,4	3	6,5	2	4,3	
	10	1	1,3	0	0,0	4	8,7	1	2,2	
	11	0	0,0	0	0,0	4	8,7	3	6,5	
	12	5	6,3	6	8,8	7	15,2	7	15,2	
	13	5	6,3	2	2,9	0	0,0	0	0,0	
	14	2	2,5	1	1,5	2	4,3	4	8,7	
	15	18	22,8	12	17,6	12	26,1	14	30,4	
	16	6	7,6	0	0,0	1	2,2	1	2,2	
	17	13	16,5	10	14,7	4	8,7	5	10,9	
	18*****	27	34,2	33	48,5	7	15,2	7	15,2	

*p< 0,05 grupo 3 vs. 1.

**p< 0,05 grupo 1 vs. 3 y grupo 2 vs. grupos 3 y 4.

***p<0,05 grupo 1 vs. 4 y grupo 2 vs. 3 y 4.

****p< 0,05 grupo 1 vs. 3 y4 y grupo 2 vs 3 y 4.

*****p<0,05 grupo 1 y 2 vs. 3 y 4

*****p<0,05 grupo 2 vs. 3 y 4.

IV.2.2.5. Pacientes que no finalizaron el estudio

Hubo 92 pacientes de los 239 iniciales que no finalizaron el seguimiento y las causas se recogen en la figura 14. Dentro de las pérdidas de seguimiento se encuentran numerosos motivos de distinta índole por lo que estos pacientes se han unificado en un mismo grupo (cambio de domicilio, pérdida de contacto, rechazan seguimiento, etc..). Hubo 21 pacientes que se excluyeron del estudio por violación del protocolo de reclutamiento al comprobarse alteraciones en sus analíticas basales como hiper/hipotiroidismos, insuficiencia renal, gammopatías monoclonales, etc.

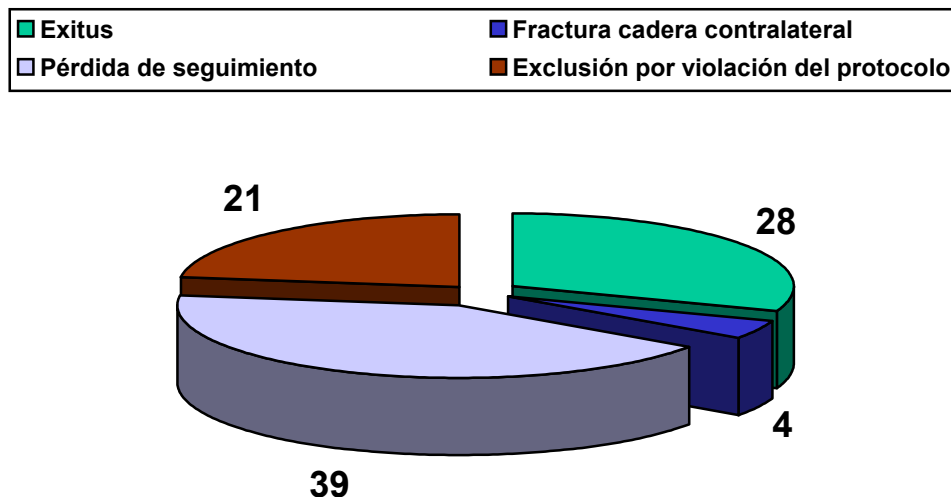


Figura 14. Pacientes que no finalizaron el estudio

Hubo 28 exitus (11,7%), 15 en el grupo con calcio y vitamina D y 13 en el grupo con ALN más calcio y vitamina D. Los pacientes excluidos por fractura de cadera contralateral fueron 2 de cada grupo.

IV.2.3. EVOLUCIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA

IV.2.3.1. Análisis por intención de tratar (ITT)

IV.2.3.1.1. Eficacia global

La evolución de la DMO según el análisis por intención de tratar (ITT) se muestra en las tablas 46 y 47, donde se objetiva que hubo diferencias significativas entre los dos grupos a nivel de CT, IT y TR.

Tabla 46. Evolución de las variables densitométricas entre los grupos de estudio. Análisis por intención de tratar. Estadísticos de grupo.

Cambio porcentual	Grupo de tratamiento	N	Media	Desviación estándar	Error estándar
CL DMO (gr/cm ²)	Ca+vitamina D	122	0,521	4,457	0,403
	Ca+vitamina D+ ALN	106	1,210	6,910	0,671
CT DMO (gr/cm ²)	Ca+vitamina D	121	-1,784	7,506	0,682
	Ca+vitamina D+ ALN	108	,785	7,054	0,679
CF DMO (gr/cm ²)	Ca+vitamina D	121	-2,434	10,447	0,950
	Ca+vitamina D+ ALN	108	-1,967	8,462	0,814
IT DMO (gr/cm ²)	Ca+vitamina D	121	-1,256	7,404	0,673
	Ca+vitamina D+ ALN	108	1,069	7,680	0,739
TR DMO (gr/cm ²)	Ca+vitamina D	121	-2,632	9,529	0,866
	Ca+vitamina D+ ALN	108	0,324	7,448	0,717

CL: columna lumbar; CT: cadera total; CF: cuello de fémur; IT: intertrocanterea; TR: trocánter.

Tabla 47. Evolución de las variables densitométricas entre los grupos de estudio. Análisis por intención de tratar. Prueba para muestras independientes.

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	p	t	gl	p (bilateral)	Diferencia de medias	Error estándar	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior	Superior
CL DMO (gr/cm ²)*	5,981	0,015	-0,880	174	0,380	-0,689	0,783	-2,235	0,857
CT DMO (gr/cm ²)	0,041	0,840	-2,660	227	,008	-2,569	,966	-4,473	-0,666
CF DMO (gr/cm ²)	0,278	0,599	-0,368	227	,713	-0,466	1,266	-2,961	2,028
IT DMO (gr/cm ²)	0,598	0,440	-2,331	227	,021	-2,325	,997	-4,299	-0,360
TR DMO (gr/cm ²)	2,096	0,149	-2,593	227	,010	-2,956	1,140	-5,202	-0,701

*No se han asumido varianzas iguales. CL: columna lumbar; CT: cadera total; CF: cuello de fémur; IT: intertrocanterea; TR: trocánter.

En la figura 15 se representan los cambios porcentuales entre los dos grupos de tratamiento, en las distintas localizaciones, según el análisis por ITT. Las barras de error representan el intervalo de confianza del 95%. Hubo aumentos de DMO en todas las localizaciones. Los cambios fueron significativos para CT, TR e IT, donde hubo aumentos porcentuales de 2,57; 2,96 y 2,32 respectivamente.

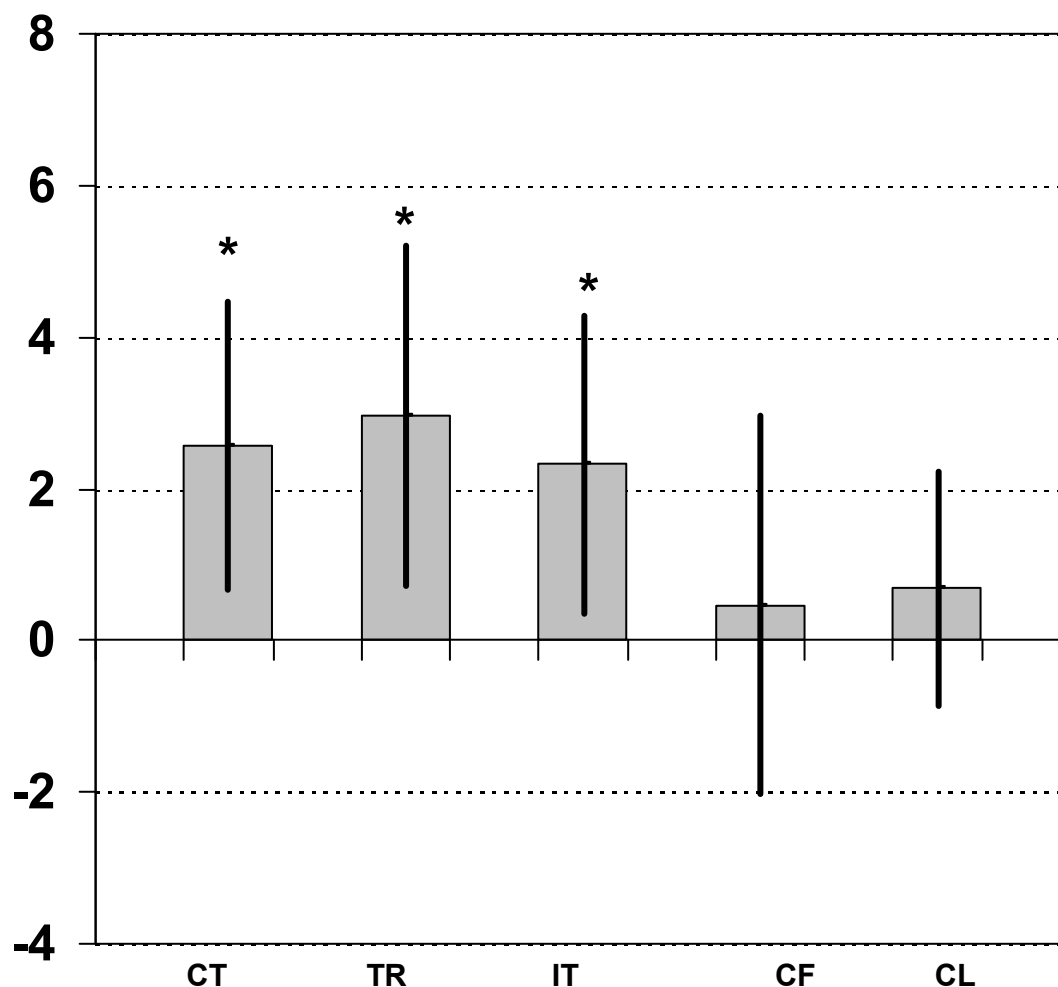


Figura 15. Diferencias entre el porcentaje de cambio de la densidad mineral ósea (DMO; g/cm^2) entre el grupo de pacientes tratados con ALN más calcio y vitamina D y el grupo de pacientes tratados con calcio más vitamina D. Las barras de error representan el intervalo de confianza del 95 (95% IC). Análisis por intención de tratar. CT: cadera total; TR: trocanter; IT: intertrocanterea; CF: cuello femoral; CL: columna lumbar. * $p < 0,05$.

IV.2.3.1.2. Eficacia por estratos

IV.2.3.1.2.1.1. Sexo hombre

No hubo diferencias significativas entre los grupos, en el análisis ITT estratificado según el sexo masculino, según se muestra en las tablas 48 y 49.

Tabla 48. Evolución de las variables densitométricas entre los grupos de estudio. Análisis por intención de tratar. Influencia del sexo (varones). Estadísticos de grupo.

Cambio porcentual	Grupo de tratamiento	N	Media	Desviación estándar	Error estándar
CL DMO (gr/cm2)	Ca+vitamina D	27	0,392	3,144	0,605
	Ca+vitamina D+ ALN	23	2,887	6,628	1,382
CT DMO (gr/cm2)	Ca+vitamina D	27	0,133	10,539	2,028
	Ca+vitamina D+ ALN	23	2,213	5,901	1,230
CF DMO (gr/cm2)	Ca+vitamina D	27	-1,099	6,048	1,164
	Ca+vitamina D+ ALN	23	0,032	4,962	1,035
IT DMO (gr/cm2)	Ca+vitamina D	27	0,667	8,909	1,715
	Ca+vitamina D+ ALN	23	2,959	7,509	1,566
TR DMO (gr/cm2)	Ca+vitamina D	27	0,400	12,052	2,319
	Ca+vitamina D+ ALN	23	2,967	6,088	1,269

CL: columna lumbar; CT: cadera total; CF: cuello de fémur; IT: intertrocanterea; TR: trocánter.

Tabla 49. Evolución de las variables densitométricas entre los grupos de estudio. Análisis por intención de tratar. Influencia del sexo (varones). Prueba para muestras independientes

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	p	t	gl	p (bilateral)	Diferencia de medias	Error estándar	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior	Superior
CL DMO (gr/cm2)	2,710	0,106	-1,742	48	0,088	-2,495	1,433	-5,375	,385
CT DMO (gr/cm2)	0,041	0,840	-0,840	48	0,405	-2,079	2,476	-7,057	2,898
CF DMO (gr/cm2)	0,175	0,678	-0,714	48	0,478	-1,130	1,582	-4,312	2,051
IT DMO (gr/cm2)	0,086	0,771	-0,974	48	0,335	-2,292	2,354	-7,026	2,441
TR DMO (gr/cm2)	0,040	0,843	-0,925	48	0,360	-2,567	2,775	-8,147	3,014

CL: columna lumbar; CT: cadera total; CF: cuello de fémur; IT: intertrocanterea; TR: trocánter.

IV.2.3.1.2.1.2. Sexo mujer

En las tablas 50 y 51 se muestra el análisis estratificado según el sexo femenino por ITT objetivándose aumentos porcentuales entre los grupos en todas las localizaciones, siendo significativos a nivel de CT, TR e IT.

Tabla 50. Evolución de las variables densitométricas entre los grupos de estudio. Análisis por intención de tratar. Influencia del sexo (mujeres). Estadísticos de grupo.

Cambio porcentual	Grupo de tratamiento	N	Media	Desviación estándar	Error estándar
CL DMO (gr/cm2)	Ca+vitamina D	95	0,558	4,778	0,490
	Ca+vitamina D+ ALN	83	0,746	6,953	0,763
CT DMO (gr/cm2)	Ca+vitamina D	94	-2,335	6,346	0,655
	Ca+vitamina D+ ALN	85	0,399	7,319	0,794
CF DMO (gr/cm2)	Ca+vitamina D	94	-2,817	11,399	1,176
	Ca+vitamina D+ ALN	85	-2,508	9,131	0,990
IT DMO (gr/cm2)	Ca+vitamina D	94	-1,808	6,868	0,708
	Ca+vitamina D+ ALN	85	0,558	7,689	0,834
TR DMO (gr/cm2)	Ca+vitamina D	94	-3,503	8,552	0,882
	Ca+vitamina D+ ALN	85	-0,391	7,651	0,830

CL: columna lumbar; CT: cadera total; CF: cuello de fémur; IT: intertrocanterea; TR: trocánter.

Tabla 51. Evolución de las variables densitométricas entre los grupos de estudio. Análisis por intención de tratar. Influencia del sexo (mujeres). Prueba para muestras independientes

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	p	t	gl	p (bilateral)	Diferencia de medias	Error estándar	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior	Superior
CL DMO (gr/cm2)	3,656	0,057	-0,212	176	0,832	-0,188	0,885	-1,935	1,560
CT DMO (gr/cm2)	0,168	0,683	-2,676	177	0,008	-2,734	1,022	-4,750	-0,718
CF DMO (gr/cm2)	0,393	0,532	-0,199	177	0,843	-0,309	1,554	-3,376	2,759
TR DMO (gr/cm2)	2,006	0,158	-2,555	177	0,011	-3,112	1,218	-5,515	-0,709
IT DMO (gr/cm2)	0,334	0,564	-2,175	177	0,031	-2,366	1,088	-4,513	-0,219

CL: columna lumbar; CT: cadera total; CF: cuello de fémur; IT: intertrocanterea; TR: trocánter.

IV.2.3.1.2.1.3. Fracturas pertrocanteréas

Desde el punto de vista de la estratificación según el tipo de fractura pertrocanterea el análisis por ITT no mostró aumentos significativos entre los dos grupos de tratamiento, según se muestra en las tablas 52 y 53.

Tabla 52. Evolución de las variables densitométricas entre los grupos de estudio. Análisis por intención de tratar. Influencia del tipo de fractura (pertrocanteréas). Estadísticos de grupo

Cambio porcentual	Grupo de tratamiento	N	Media	Desviación estándar	Error estándar
CL DMO (gr/cm ²)	Ca+vitamina D	70	0,399	4,726	0,565
	Ca+vitamina D+ ALN	56	1,391	5,428	0,725
CT DMO (gr/cm ²)	Ca+vitamina D	69	-1,801	8,763	1,055
	Ca+vitamina D+ ALN	57	,783	8,084	1,071
CF DMO (gr/cm ²)	Ca+vitamina D	69	-2,689	12,539	1,510
	Ca+vitamina D+ ALN	57	-2,110	9,746	1,291
IT DMO (gr/cm ²)	Ca+vitamina D	69	-1,159	8,082	0,973
	Ca+vitamina D+ ALN	57	1,563	9,074	1,202
TR DMO (gr/cm ²)	Ca+vitamina D	69	-3,216	11,852	1,427
	Ca+vitamina D+ ALN	57	-0,179	8,104	1,073

CL: columna lumbar; CT: cadera total; CF: cuello de fémur; IT: intertrocanterea; TR: trocánter.

Tabla 53. Evolución de las variables densitométricas entre los grupos de estudio. Análisis por intención de tratar. Influencia del tipo de fractura (pertrocanteréas)). Prueba para muestras independientes

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	p	t	gl	p (bilateral)	Diferencia de medias	Error estándar	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior	Superior
CL DMO (gr/cm ²)	1,876	0,173	-1,096	124	0,275	-0,992	0,905	-2,784	0,800
CT DMO (gr/cm ²)	0,178	0,674	-1,706	124	0,090	-2,585	1,515	-5,583	0,414
CF DMO (gr/cm ²)	0,121	0,729	-0,284	124	0,777	-0,578	2,034	-4,604	3,447
IT DMO (gr/cm ²)	2,296	0,132	-1,780	124	0,078	-2,721	1,529	-5,748	0,305
TR DMO (gr/cm ²)	2,494	0,117	-1,643	124	0,103	-3,037	1,849	-6,696	0,622

CL: columna lumbar; CT: cadera total; CF: cuello de fémur; IT: intertrocanterea; TR: trocánter.

IV.2.3.1.2.1.4. Fracturas intracapsulares

Desde el punto de vista de la estratificación según el tipo de fractura intracapsular el análisis por ITT mostró aumentos significativos entre los dos grupos de tratamiento a nivel de CT y TR, según se muestra en las tablas 54 y 55.

Tabla 54. Evolución de las variables densitométricas entre los grupos de estudio. Análisis por intención de tratar. Influencia del tipo de fractura (intracapsulares). Estadísticos de grupo

Cambio porcentual	Grupo de tratamiento	N	Media	Desviación estándar	Error estándar
CL DMO (gr/cm ²)	Ca+vitamina D	52	0,686	4,106	0,569
	Ca+vitamina D+ ALN	50	1,008	8,316	1,176
CT DMO (gr/cm ²)	Ca+vitamina D	52	-1,762	5,494	0,762
	Ca+vitamina D+ ALN	51	0,787	5,771	0,808
CF DMO (gr/cm ²)	Ca+vitamina D	52	-2,095	6,852	0,950
	Ca+vitamina D+ ALN	51	-1,808	6,842	0,958
IT DMO (gr/cm ²)	Ca+vitamina D	52	-1,385	6,471	0,897
	Ca+vitamina D+ ALN	51	0,518	5,779	0,809
TR DMO (gr/cm ²)	Ca+vitamina D	52	-1,857	5,030	0,698
	Ca+vitamina D+ ALN	51	0,886	6,675	0,935

CL: columna lumbar; CT: cadera total; CF: cuello de fémur; IT: intertrocanterea; TR: trocánter.

Tabla 55. Evolución de las variables densitométricas entre los grupos de estudio. Análisis por intención de tratar. Influencia del tipo de fractura (peritrocanterea). Prueba para muestras independientes

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	p	t	gl	p (bilateral)	Diferencia de medias	Error estándar	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior	Superior
CL DMO (gr/cm ²)	3,691	0,058	-0,249	100	0,803	-0,322	1,291	-2,883	2,239
CT DMO (gr/cm ²)	0,024	0,877	-2,296	101	0,024	-2,549	1,110	-4,751	-0,347
CF DMO (gr/cm ²)	0,067	0,796	-0,213	101	0,832	-0,287	1,349	-2,964	2,389
IT DMO (gr/cm ²)	0,912	0,342	-1,573	101	0,119	-1,903	1,210	-4,303	0,497
TR DMO (gr/cm ²)	0,179	0,673	-2,359	101	0,020	-2,743	1,163	-5,051	-0,436

CL: columna lumbar; CT: cadera total; CF: cuello de fémur; IT: intertrocanterea; TR: trocánter.

IV. 2.3.1.2.1.5. Punto de corte de vitamina D < 12 ng/ml

En las tablas 56 y 57 se muestra el análisis estratificado según el punto de corte de vitamina D < 12 ng/ml por ITT objetivándose aumentos porcentuales entre los grupos en todas las localizaciones, siendo significativos a nivel de CT, TR e IT.

Tabla 56. Evolución de las variables densitométricas entre los grupos de estudio. Análisis por intención de tratar. Influencia del punto de corte de vitamina D < 12 ng/ml. Estadísticos de grupo

Cambio porcentual	Grupo de tratamiento	N	Media	Desviación estándar	Error estándar
CL DMO (gr/cm ²)	Ca+vitamina D	64	0,693	4,179	0,522
	Ca+vitamina D+ ALN	50	1,201	6,757	0,956
CT DMO (gr/cm ²)	Ca+vitamina D	63	-2,430	5,766	0,726
	Ca+vitamina D+ ALN	52	1,258	7,816	1,084
CF DMO (gr/cm ²)	Ca+vitamina D	63	-1,575	8,996	1,133
	Ca+vitamina D+ ALN	52	-1,804	9,244	1,282
IT DMO (gr/cm ²)	Ca+vitamina D	63	-2,035	6,310	0,795
	Ca+vitamina D+ ALN	52	0,885	8,552	1,186
TR DMO (gr/cm ²)	Ca+vitamina D	63	-3,259	7,464	0,940
	Ca+vitamina D+ ALN	52	-0,233	8,257	1,145

CL: columna lumbar; CT: cadera total; CF: cuello de fémur; IT: intertrocanterea; TR: trocánter.

Tabla 57. Evolución de las variables densitométricas entre los grupos de estudio. Análisis por intención de tratar. Influencia del punto de corte de vitamina D < 12 ng/ml. Prueba para muestras independientes

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	p	t	gl	p (bilateral)	Diferencia de medias	Error estándar	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior	Superior
CL DMO* (gr/cm ²)	5,020	0,027	-0,467	77,29	0,642	-0,508	1,089	-2,676	1,660
CT DMO (gr/cm ²)	2,245	0,137	-2,908	113	0,004	-3,688	1,268	-6,200	-1,175
CF DMO (gr/cm ²)	,117	0,733	,135	113	0,893	0,230	1,707	-3,151	3,611
IT DMO (gr/cm ²)	2,118	0,148	-2,104	113	0,038	-2,920	1,388	-5,669	-0,171
TR DMO (gr/cm ²)	0,001	0,974	-2,062	113	0,041	-3,026	1,467	-5,933	-0,119

*No se han asumido varianzas iguales. CL: columna lumbar; CT: cadera total; CF: cuello de fémur; IT: intertrocanterea; TR: trocánter.

IV. 2.3.1.2.1.6. Punto de corte de vitamina D ≥ 12 ng/ml

En las tablas 58 y 59 se muestra el análisis estratificado según el punto de corte de vitamina D ≥ 12 ng/ml por ITT, donde no se evidencian aumentos porcentuales entre los grupos en ninguna localización con carácter significativo.

Tabla 58. Evolución de las variables densitométricas entre los grupos de estudio. Análisis por intención de tratar. Influencia del punto de corte de vitamina D ≥ 12 ng/ml. Estadísticos de grupo

Cambio porcentual	Grupo de tratamiento	N	Media	Desviación estándar	Error estándar
CL DMO (gr/cm ²)	Ca+vitamina D	43	0,263	5,268	0,803
	Ca+vitamina D+ ALN	48	1,569	7,567	1,092
CT DMO (gr/cm ²)	Ca+vitamina D	43	-1,011	10,253	1,564
	Ca+vitamina D+ ALN	48	0,065	6,695	0,966
CF DMO (gr/cm ²)	Ca+vitamina D	43	-3,899	13,425	2,047
	Ca+vitamina D+ ALN	48	-2,213	8,287	1,196
IT DMO (gr/cm ²)	Ca+vitamina D	43	-0,165	9,498	1,448
	Ca+vitamina D+ ALN	48	0,750	6,940	1,002
TR DMO (gr/cm ²)	Ca+vitamina D	43	-1,961	12,743	1,943
	Ca+vitamina D+ ALN	48	0,986	7,059	1,019

CL: columna lumbar; CT: cadera total; CF: cuello de fémur; IT: intertrocanterea; TR: trocánter.

Tabla 59. Evolución de las variables densitométricas entre los grupos de estudio. Análisis por intención de tratar. Influencia del punto de corte de vitamina D ≥ 12 ng/ml. Prueba para muestras independientes

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	p	t	gl	p (bilateral)	Diferencia de medias	Error estándar	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior	Superior
CL DMO (gr/cm ²)	1,031	0,313	-0,945	89	0,347	-1,306	1,382	-4,052	1,441
CT DMO (gr/cm ²)	1,590	0,211	-0,599	89	0,551	-1,076	1,797	-4,647	2,496
CF DMO (gr/cm ²)	0,909	0,343	-0,729	89	0,468	-1,686	2,313	-6,282	2,909
IT DMO (gr/cm ²)	1,134	0,290	-0,529	89	0,598	-0,915	1,732	-4,356	2,525
TR DMO (gr/cm ²)	3,123	0,081	-1,383	89	0,170	-2,946	2,130	-7,179	1,287

CL: columna lumbar; CT: cadera total; CF: cuello de fémur; IT: intertrocanterea; TR: trocánter.

IV. 2.3.1.2.1.7. Punto de corte de vitamina D < 30 ng/ml

En el análisis estratificado por ITT para el punto de corte < 30 ng/ml de vitamina D se muestran en las tablas 60 y 61 aumentos porcentuales a favor del grupo de ALN en todas las localizaciones y con carácter significativo en CT, TR e IT.

Tabla 60. Evolución de las variables densitométricas entre los grupos de estudio. Análisis por intención de tratar. Influencia del punto de corte de vitamina D < 30 ng/ml. Estadísticos de grupo

Cambio porcentual	Grupo de tratamiento	N	Media	Desviación estándar	Error estándar
CL DMO (gr/cm ²)	Ca+vitamina D	98	0,753	4,421	0,447
	Ca+vitamina D+ ALN	90	0,987	6,900	0,727
CT DMO (gr/cm ²)	Ca+vitamina D	97	-2,395	6,146	0,624
	Ca+vitamina D+ ALN	92	0,480	7,135	0,744
CF DMO (gr/cm ²)	Ca+vitamina D	97	-2,865	11,090	1,126
	Ca+vitamina D+ ALN	92	-1,877	8,222	0,857
IT DMO (gr/cm ²)	Ca+vitamina D	97	-1,825	6,842	0,695
	Ca+vitamina D+ ALN	92	0,705	7,878	0,821
TR DMO (gr/cm ²)	Ca+vitamina D	97	-3,304	7,975	0,810
	Ca+vitamina D+ ALN	92	0,217	7,342	0,766

CL: columna lumbar; CT: cadera total; CF: cuello de fémur; IT: intertrocanterea; TR: trocánter.

Tabla 61. Evolución de las variables densitométricas entre los grupos de estudio. Análisis por intención de tratar. Influencia del punto de corte de vitamina D < 30 ng/ml. Prueba para muestras independientes

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	p	t	gl	p (bilateral)	Diferencia de medias	Error estándar	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior	Superior
CL DMO* (gr/cm ²)	4,289	0,040	-0,275	149,2	0,784	-0,235	0,853	-1,921	1,452
CT DMO (gr/cm ²)	0,160	0,690	-2,972	187	0,003	-2,874	0,967	-4,782	-0,966
CF DMO (gr/cm ²)	0,816	0,368	-0,693	187	0,489	-0,988	1,426	-3,801	1,825
IT DMO (gr/cm ²)	0,448	0,504	-2,360	187	0,019	-2,53	1,072	-4,644	-0,415
TR DMO (gr/cm ²)	1,465	0,228	-3,153	187	0,002	-3,521	1,117	-5,724	-1,318

*No se han asumido varianzas iguales. CL: columna lumbar; CT: cadera total; CF: cuello de fémur; IT: intertrocanterea; TR: trocánter.

IV. 2.3.1.2.1.8. Punto de corte de vitamina D ≥ 30 ng/ml

En el análisis estratificado por ITT para el punto de corte ≥ 30 ng/ml de vitamina D se muestran en las tablas 62 y 63 aumentos porcentuales a favor del grupo de ALN con carácter significativo en CL. Este punto de corte sólo se pudo aplicar a 17 pacientes del total.

Tabla 62. Evolución de las variables densitométricas entre los grupos de estudio. Análisis por intención de tratar. Influencia del punto de corte de vitamina D ≥ 30 ng/ml. Estadísticos de grupo

Cambio porcentual	Grupo de tratamiento	N	Media	Desviación estándar	Error estándar
CL DMO (gr/cm ²)	Ca+vitamina D	9	-2,014	6,238	2,079
	Ca+vitamina D+ ALN	8	5,811	8,647	3,057
CT DMO (gr/cm ²)	Ca+vitamina D	9	3,971	17,918	5,973
	Ca+vitamina D+ ALN	8	3,050	9,077	3,209
CF DMO (gr/cm ²)	Ca+vitamina D	9	1,227	9,881	3,294
	Ca+vitamina D+ ALN	8	-3,420	14,247	5,037
IT DMO (gr/cm ²)	Ca+vitamina D	9	4,631	13,740	4,580
	Ca+vitamina D+ ALN	8	2,146	6,873	2,430
TR DMO (gr/cm ²)	Ca+vitamina D	9	3,429	21,903	7,301
	Ca+vitamina D+ ALN	8	1,900	11,518	4,072

CL: columna lumbar; CT: cadera total; CF: cuello de fémur; IT: intertrocanterea; TR: trocánter.

Tabla 63. Evolución de las variables densitométricas entre los grupos de estudio. Análisis por intención de tratar. Influencia del punto de corte de vitamina D ≥ 30 ng/ml. Prueba para muestras independientes

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	p	t	gl	p	Diferencia de medias	Error estándar	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior	Superior
CL DMO (gr/cm ²)	0,559	,466	-2,159	15	0,047	-7,825	3,625	-15,551	-0,099
CT DMO (gr/cm ²)	0,654	,431	0,131	15	0,898	0,921	7,036	-14,077	15,918
CF DMO (gr/cm ²)	0,775	,393	0,789	15	0,442	4,647	5,887	-7,901	17,195
IT DMO (gr/cm ²)	0,791	,388	0,462	15	0,651	2,486	5,383	-8,988	13,959
TR DMO (gr/cm ²)	0,739	,403	0,177	15	0,862	1,529	8,662	-16,933	19,991

CL: columna lumbar; CT: cadera total; CF: cuello de fémur; IT: intertrocanterea; TR: trocánter.

IV.2.3.2. Análisis por protocolo

IV.2.3.2.1. Eficacia global

La evolución de la DMO según el análisis por protocolo (PP) se muestra en las tablas 64 y 65, donde se objetiva que hubo aumentos porcentuales con diferencias significativas entre los dos grupos a favor del grupo del ALN nivel de CT, IT y TR. En I CF el aumento 0,28% a favor del grupo de calcio y vitamina D no fue significativo.

Tabla 64. Evolución de las variables densitométricas entre los grupos de estudio. Análisis por protocolo. Estadísticos de grupo.

Cambio porcentual	Grupo de tratamiento	N	Media	Desviación estándar	Error estándar
CL DMO (gr/cm2)	Ca+vitamina D	79	0,805	5,530	,622
	Ca+vitamina D+ALN	68	1,887	8,575	1,040
CT DMO (gr/cm2)	Ca+vitamina D	78	-2,768	9,222	1,044
	Ca+vitamina D+ALN	68	1,247	8,882	1,077
CF DMO (gr/cm2)	Ca+vitamina D	78	-2,841	10,113	1,145
	Ca+vitamina D+ALN	68	-3,125	10,521	1,276
IT DMO (gr/cm2)	Ca+vitamina D	78	-1,948	9,169	1,038
	Ca+vitamina D+ALN	68	1,699	9,649	1,170
TR DMO (gr/cm2)	Ca+vitamina D	78	-3,837	11,520	1,304
	Ca+vitamina D+ALN	68	0,515	9,408	1,141

CL: columna lumbar; CT: cadera total; CF: cuello de fémur; IT: intertrocanterea; TR: trocánter.

Tabla 65. Evolución de las variables densitométricas entre los grupos de estudio. Análisis por protocolo. Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	p	t	gl	p (bilateral)	Diferencia de medias	Error estándar	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior	Superior
CL DMO* (gr/cm2)	4,830	0,030	-0,893	111	0,374	-1,082	1,212	-3,483	1,320
CT DMO (gr/cm2)	0,795	0,374	-2,669	144	0,008	-4,015	1,504	-6,988	-1,042
CF DMO (gr/cm2)	0,108	0,743	0,166	144	0,868	,284	1,710	-3,096	3,663
IT DMO (gr/cm2)	1,161	0,283	-2,340	144	0,021	-3,647	1,559	-6,728	-0,566
TR DMO (gr/cm2)	0,204	0,652	-2,477	144	0,014	-4,351	1,757	-7,824	-0,879

*No se han asumido varianzas iguales. CL: columna lumbar; CT: cadera total; CF: cuello de fémur; IT: intertrocanterea; TR: trocánter.

En la figura 16 se representan los cambios porcentuales entre los dos grupos de tratamiento, en las distintas localizaciones, según el análisis PP. Las barras de error representan el intervalos de confianza del 95%. Hubo aumentos de DMO en todas las localizaciones, salvo en CF. Los cambios fueron significativos para CT, TR e IT, donde hubo aumentos porcentuales de 4,01; 4,35 y 3,65 respectivamente.

En la figura 17 se representan las diferencias porcentuales en todas las localizaciones comparando entre sí el análisis por ITT y el análisis PP, donde se evidencia que en las localizaciones que tuvieron diferencias significativas el cambio porcentual fue mayor según el análisis PP.

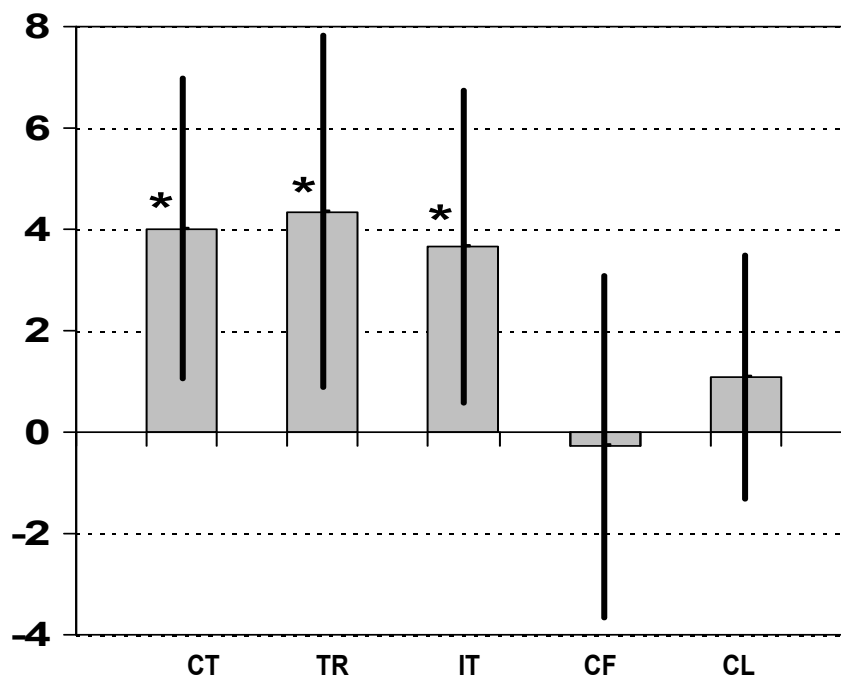


Figura 16. Diferencias entre el porcentaje de cambio de la densidad mineral ósea (DMO; g/cm²) entre el grupo de pacientes tratados con ALN más calcio y vitamina D y el grupo de pacientes tratados con calcio más vitamina D. Las barras de error representan el intervalo de confianza del 95 (95% IC). Análisis por protocolo. CT: cadera total; TR: trocanter; IT: intertrocanterea; CF: cuello femoral; CL: columna lumbar. *p<0,05.

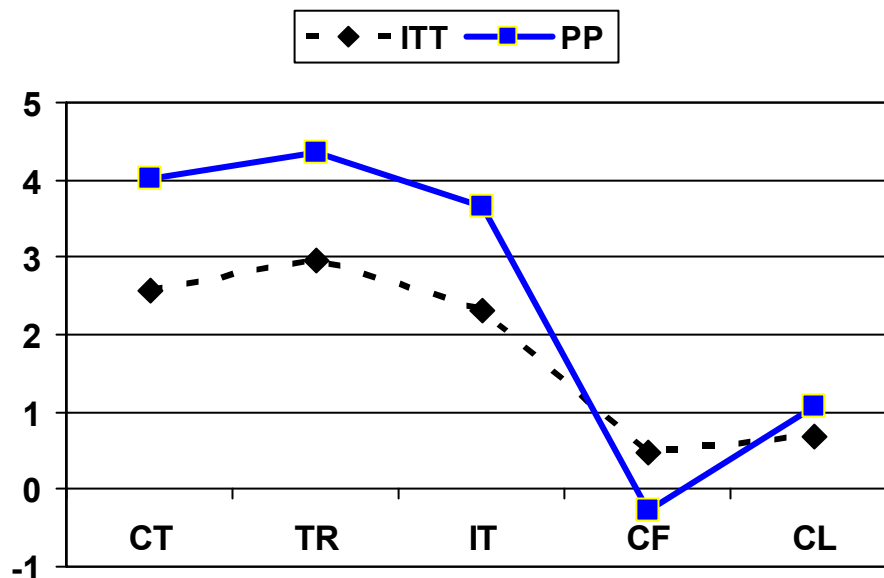


Figura 17 . Diferencias entre los porcentajes de cambio en los grupos tratados con ALN más calcio y vitamina D en el análisis por intención de tratar (ITT) y el análisis por protocolo (PP). CT: cadera total; TR: trocanter; IT: intertrocanterea; CF: cuello femoral; CL: columna lumbar

IV.2.3.2.2. Eficacia por estratos

IV.2.3.2.2.1.1. Sexo hombre

En las tablas 66 y 67 se muestran los cambios porcentuales en el análisis PP según la estratificación por sexo masculino. En el grupo con ALN hubo ganancia porcentual en todas las localizaciones..

Tabla 66. Evolución de las variables densitométricas entre los grupos de estudio. Análisis por protocolo. Influencia del sexo (varones). Estadísticos de grupo.

Cambio porcentual	Grupo de tratamiento	N	Media	Desviación estándar	Error estándar
CL DMO (gr/cm2)	Ca+vitamina D	17	0,622	3,989	0,967
	Ca+vitamina D+ALN	12	5,533	8,478	2,447
CT DMO (gr/cm2)	Ca+vitamina D	17	0,212	13,434	3,258
	Ca+vitamina D+ALN	12	4,241	7,762	2,241
CF DMO (gr/cm2)	Ca+vitamina D	17	-1,745	7,632	1,851
	Ca+vitamina D+ALN	12	0,060	7,016	2,025
IT DMO (gr/cm2)	Ca+vitamina D	17	1,059	11,337	2,750
	Ca+vitamina D+ALN	12	5,671	9,798	2,828
TR DMO (gr/cm2)	Ca+vitamina D	17	0,636	15,359	3,725
	Ca+vitamina D+ALN	12	5,687	7,567	2,184

CL: columna lumbar; CT: cadera total; CF: cuello de fémur; IT: intertrocanterea; TR: trocánter.

Tabla 67. Evolución de las variables densitométricas entre los grupos de estudio. Análisis por protocolo. Influencia del sexo (varones). Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	p	t	gl	p (bilateral)	Diferencia de medias	Error estándar	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior	Superior
CL DMO (gr/cm2)	1,949	0,174	-2,093	27	0,046	-4,911	2,346	-9,724	-0,098
CT DMO (gr/cm2)	0,227	0,637	-0,932	27	0,360	-4,030	4,327	-12,901	4,842
CF DMO (gr/cm2)	0,201	0,657	-0,648	27	0,522	-1,806	2,785	-7,521	3,909
IT DMO (gr/cm2)	0,004	0,951	-1,139	27	0,265	-4,612	4,048	-12,918	3,694
TR DMO (gr/cm2)	0,202	0,657	-1,049	27	0,304	-5,051	4,815	-14,931	4,829

CL: columna lumbar; CT: cadera total; CF: cuello de fémur; IT: intertrocanterea; TR: trocánter.

IV.2.3.2.2.1.2. Sexo mujer

En las tablas 68 y 69 se muestra análisis PP de cambios porcentuales de DMO según grupos de tratamiento estratificado por el sexo femenino, encontrándose aumentos en el grupo de ALN en todas las localizaciones respecto al grupo que no tomaba ALN.

Tabla 68. Evolución de las variables densitométricas entre los grupos de estudio. Análisis por protocolo. Influencia del sexo (mujeres). Estadísticos de grupo

Cambio porcentual	Grupo de tratamiento	N	Media	Desviación estándar	Error estándar
CL DMO (gr/cm2)	Ca+vitamina D	62	0,855	5,909	0,750
	Ca+vitamina D+ALN	56	1,105	8,466	1,131
CT DMO (gr/cm2)	Ca+vitamina D	61	-3,598	7,603	,973
	Ca+vitamina D+ALN	56	0,605	9,038	1,208
CF DMO (gr/cm2)	Ca+vitamina D	61	-3,146	10,737	1,375
	Ca+vitamina D+ALN	56	-3,807	11,059	1,478
IT DMO (gr/cm2)	Ca+vitamina D	61	-2,787	8,386	1,074
	Ca+vitamina D+ALN	56	0,847	9,489	1,268
TR DMO (gr/cm2)	Ca+vitamina D	61	-5,083	10,008	1,281
	Ca+vitamina D+ALN	56	-0,593	9,448	1,263

CL: columna lumbar; CT: cadera total; CF: cuello de fémur; IT: intertrocanterea; TR: trocánter.

Tabla 69. Evolución de las variables densitométricas entre los grupos de estudio. Análisis por protocolo. Influencia del sexo (mujeres). Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	p	t	gl	p (bilateral)	Diferencia de medias	Error estándar	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior	Superior
CL DMO (gr/cm2)	3,421	0,067	-0,187	116	0,852	-0,250	1,334	-2,892	2,392
CT DMO (gr/cm2)	1,852	0,176	-2,730	115	0,007	-4,204	1,540	-7,254	-1,154
CF DMO (gr/cm2)	0,000	0,999	,328	115	0,744	0,661	2,016	-3,332	4,654
IT DMO (gr/cm2)	1,382	0,242	-2,199	115	0,030	-3,634	1,653	-6,908	-0,360
TR DMO (gr/cm2)	,082	0,775	-2,490	115	0,014	-4,490	1,803	-8,062	-0,917

CL: columna lumbar; CT: cadera total; CF: cuello de fémur; IT: intertrocanterea; TR: trocánter.

IV.2.3.2.2.1.3. Fracturas pertrocanteréas

En las tablas 70 y 71 se muestra análisis PP de cambios porcentuales de DMO según grupos de tratamiento estratificado por fracturas pertrocanteréas, encontrándose aumentos en el grupo de ALN en todas las localizaciones, siendo con carácter significativo a nivel de CT e IT.

Tabla 70. Evolución de las variables densitométricas entre los grupos de estudio. Análisis por protocolo. Influencia del tipo de fracturas (pertrocanteréas). Estadísticos de grupo

Cambio porcentual	Grupo de tratamiento	N	Media	Desviación estándar	Error estándar
CL DMO (gr/cm2)	Ca+vitamina D	44	0,634	5,974	0,901
	Ca+vitamina D+ALN	41	1,900	6,287	0,982
CT DMO (gr/cm2)	Ca+vitamina D	43	-2,891	11,005	1,678
	Ca+vitamina D+ALN	41	1,089	9,547	1,491
CF DMO (gr/cm2)	Ca+vitamina D	43	-2,620	11,533	1,759
	Ca+vitamina D+ALN	41	-2,933	11,424	1,784
IT DMO (gr/cm2)	Ca+vitamina D	43	-1,859	10,218	1,558
	Ca+vitamina D+ALN	41	2,173	10,674	1,667
TR DMO (gr/cm2)	Ca+vitamina D	43	-4,714	14,591	2,225
	Ca+vitamina D+ALN	41	-0,249	9,588	1,497

CL: columna lumbar; CT: cadera total; CF: cuello de fémur; IT: intertrocanterea; TR: trocánter.

Tabla 71. Evolución de las variables densitométricas entre los grupos de estudio. Análisis por protocolo. Influencia del tipo de fractura (pertrocanteréas). Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	p	t	gl	p (bilateral)	Diferencia de medias	Error estándar	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior	Superior
CL DMO (gr/cm2)	0,177	0,675	-0,951	83	0,344	-1,265	1,330	-3,910	1,380
CT DMO (gr/cm2)	0,053	0,819	-1,767	82	0,081	-3,979	2,253	-8,460	0,502
CF DMO (gr/cm2)	0,000	0,995	,125	82	0,901	0,314	2,506	-4,671	5,299
IT DMO (gr/cm2)	0,940	0,335	-1,769	82	0,081	-4,032	2,279	-8,566	0,503
TR DMO (gr/cm2)	1,676	0,199	-1,649	82	0,103	-4,465	2,708	-9,852	0,922

CL: columna lumbar; CT: cadera total; CF: cuello de fémur; IT: intertrocanterea; TR: trocánter.

IV.2.3.2.2.1.4. Fracturas intracapsulares

En las tablas 72 y 73 se muestran los cambios porcentuales en el análisis PP mediante estratificación según fracturas intracapsulares. Los cambios porcentuales a favor del grupo de ALN se dan en todas las localizaciones siendo significativos a nivel de CT y TR.

Tabla 72. Evolución de las variables densitométricas entre los grupos de estudio. Análisis por protocolo. Influencia del tipo de fracturas (intracapsulares). Estadísticos de grupo

Cambio porcentual	Grupo de tratamiento	N	Media	Desviación estándar	Error estándar
CL DMO (gr/cm2)	Ca+vitamina D	35	1,019	4,994	0,844
	Ca+vitamina D+ALN	27	1,867	11,343	2,183
CT DMO (gr/cm2)	Ca+vitamina D	35	-2,617	6,555	1,108
	Ca+vitamina D+ALN	27	1,487	7,935	1,527
CF DMO (gr/cm2)	Ca+vitamina D	35	-3,113	8,195	1,385
	Ca+vitamina D+ALN	27	-3,415	9,182	1,767
IT DMO (gr/cm2)	Ca+vitamina D	35	-2,058	7,835	1,324
	Ca+vitamina D+ALN	27	0,978	7,984	1,537
TR DMO (gr/cm2)	Ca+vitamina D	35	-2,759	5,949	1,006
	Ca+vitamina D+ALN	27	1,674	9,182	1,767

CL: columna lumbar; CT: cadera total; CF: cuello de fémur; IT: intertrocanterea; TR: trocánter.

Tabla 73. Evolución de las variables densitométricas entre los grupos de estudio. Análisis por protocolo. Influencia del tipo de fractura (intracapsulares). Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	p	t	gl	p (bilateral)	Diferencia de medias	Error estándar	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior	Superior
CL DMO (gr/cm2)*	7,317	0,009	-0,362	33	0,719	-0,848	2,340	-5,605	4,727
CT DMO (gr/cm2)	1,737	0,192	-2,230	60	0,030	-4,104	1,841	-7,786	-0,423
CF DMO (gr/cm2)	0,219	0,641	,137	60	0,892	0,302	2,212	-4,123	4,727
IT DMO (gr/cm2)	0,082	0,776	-1,500	60	0,139	-3,036	2,024	-7,084	1,012
TR DMO (gr/cm2)	2,586	0,113	-2,301	60	0,025	-4,433	1,927	-8,288	-0,579

* No se han asumido varianzas iguales. CL: columna lumbar; CT: cadera total; CF: cuello de fémur; IT: intertrocanterea; TR: trocánter.

IV. 2.3.2.2.1.5. Punto de corte de vitamina D < 12 ng/ml

En las tablas 74 y 75 se muestra análisis PP de cambios porcentuales de DMO según grupos de tratamiento estratificado por punto de corte de vitamina D < 12 ng/ml, encontrándose aumentos en el grupo de ALN en todas las localizaciones, siendo con carácter significativo a nivel de CT , TR e IT.

Tabla 74. Evolución de las variables densitométricas entre los grupos de estudio. Análisis por protocolo. Influencia del punto de corte de vitamina D < 12 ng/ml. Estadísticos de grupo

Cambio porcentual	Grupo de tratamiento	N	Media	Desviación estándar	Error estándar
CL DMO (gr/cm2)	Ca+vitamina D	38	1,167	5,400	0,876
	Ca+vitamina D+ALN	35	1,716	8,055	1,362
CT DMO (gr/cm2)	Ca+vitamina D	37	-4,137	7,071	1,163
	Ca+vitamina D+ALN	35	1,869	9,511	1,608
CF DMO (gr/cm2)	Ca+vitamina D	37	-2,681	11,675	1,919
	Ca+vitamina D+ALN	35	-2,681	11,214	1,895
IT DMO (gr/cm2)	Ca+vitamina D	37	-3,465	7,967	1,310
	Ca+vitamina D+ALN	35	1,315	10,446	1,766
TR DMO (gr/cm2)	Ca+vitamina D	37	-5,549	9,104	1,497
	Ca+vitamina D+ALN	35	-0,346	10,110	1,709

CL: columna lumbar; CT: cadera total; CF: cuello de fémur; IT: intertrocanterea; TR: trocánter.

Tabla 75. Evolución de las variables densitométricas entre los grupos de estudio. Análisis por protocolo. Influencia del punto de corte de vitamina D < 12 ng/ml. Prueba para muestras independientes

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	p	t	gl	p (bilateral)	Diferencia de medias	Error estándar	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior	Superior
CL DMO (gr/cm2)	2,498	0,118	-0,344	71	0,732	-0,549	1,594	-3,726	2,629
CT DMO (gr/cm2)	2,740	0,102	-3,052	70	0,003	-6,006	1,968	-9,931	-2,081
CF DMO (gr/cm2)	,038	0,846	0,000	70	1,000	-0,000	2,701	-5,387	5,386
IT DMO (gr/cm2)	2,294	0,134	-2,190	70	0,032	-4,780	2,182	-9,132	-0,428
TR DMO (gr/cm2)	,339	0,562	-2,297	70	0,025	-5,203	2,265	-9,721	-0,686

CL: columna lumbar; CT: cadera total; CF: cuello de fémur; IT: intertrocanterea; TR: trocánter.

IV. 2.3.2.2.1.6. Punto de corte de vitamina D ≥ 12 ng/ml

En las tablas 76 y 77 se muestra análisis PP de cambios porcentuales de DMO según grupos de tratamiento estratificado por punto de corte de vitamina D ≥ 12 ng/ml. No se encontraron diferencias significativas en ninguna localización, aunque hubo un aumento porcentual en el grupo de ALN, salvo en CF.

Tabla 76. Evolución de las variables densitométricas entre los grupos de estudio. Análisis por protocolo. Influencia del punto de corte de vitamina D ≥ 12 ng/ml. Estadísticos de grupo

Cambio porcentual	Grupo de tratamiento	N	Media	Desviación estándar	Error estándar
CL DMO (gr/cm2)	Ca+vitamina D	34	0,333	5,941	1,019
	Ca+vitamina D+ALN	29	2,597	9,662	1,794
CT DMO (gr/cm2)	Ca+vitamina D	34	-1,279	11,552	1,981
	Ca+vitamina D+ALN	29	0,107	8,674	1,611
CF DMO (gr/cm2)	Ca+vitamina D	34	-2,788	8,962	1,537
	Ca+vitamina D+ALN	29	-3,663	10,477	1,946
IT DMO (gr/cm2)	Ca+vitamina D	34	-0,209	10,715	1,838
	Ca+vitamina D+ALN	29	1,241	8,956	1,663
TR DMO (gr/cm2)	Ca+vitamina D	34	-1,915	14,026	2,405
	Ca+vitamina D+ALN	29	1,631	9,085	1,687

CL: columna lumbar; CT: cadera total; CF: cuello de fémur; IT: intertrocanterea; TR: trocánter.

Tabla 77. Evolución de las variables densitométricas entre los grupos de estudio. Análisis por protocolo. Influencia del punto de corte de vitamina D ≥ 12 ng/ml. Prueba para muestras independientes

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	p	t	gl	p (bilateral)	Diferencia de medias	Error estándar	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior	Superior
CL DMO (gr/cm ²)	1,452	0,233	-1,138	61	0,260	-2,264	1,990	-6,242	1,714
CT DMO (gr/cm ²)	0,029	0,866	-0,531	61	0,598	-1,386	2,611	-6,608	3,836
CF DMO (gr/cm ²)	0,917	0,342	0,357	61	0,722	0,874	2,449	-4,022	5,771
IT DMO (gr/cm ²)	0,054	0,817	-0,577	61	0,566	-1,451	2,514	-6,478	3,577
TR DMO (gr/cm ²)	0,590	0,446	-1,168	61	0,247	-3,546	3,037	-9,618	2,526

CL: columna lumbar; CT: cadera total; CF: cuello de fémur; IT: intertrocanterea; TR: trocánter.

IV. 2.3.2.2.1.7. Punto de corte de vitamina D < 30 ng/ml

En las tablas 78 y 79 se muestra análisis PP de cambios porcentuales de DMO según grupos de tratamiento estratificado por punto de corte de vitamina D < 30 ng/ml, encontrándose aumentos en el grupo de ALN en todas las localizaciones, siendo con carácter significativo a nivel de CT , TR e IT.

Tabla 78. Evolución de las variables densitométricas entre los grupos de estudio. Análisis por protocolo. Influencia del punto de corte de vitamina D < 30 ng/ml. Estadísticos de grupo

Cambio porcentual	Grupo de tratamiento	N	Media	Desviación estándar	Error estándar
CL DMO (gr/cm ²)	Ca+vitamina D	64	1,153	5,443	0,680
	Ca+vitamina D+ALN	57	1,559	8,646	1,145
CT DMO (gr/cm ²)	Ca+vitamina D	63	-3,687	7,324	0,923
	Ca+vitamina D+ALN	57	0,774	9,083	1,203
CF DMO (gr/cm ²)	Ca+vitamina D	63	-3,255	10,338	1,302
	Ca+vitamina D+ALN	57	-3,030	10,310	1,366
IT DMO (gr/cm ²)	Ca+vitamina D	63	-2,809	8,347	1,052
	Ca+vitamina D+ALN	57	1,138	10,018	1,327
TR DMO (gr/cm ²)	Ca+vitamina D	63	-4,782	9,294	1,171
	Ca+vitamina D+ALN	57	0,351	9,357	1,239

CL: columna lumbar; CT: cadera total; CF: cuello de fémur; IT: intertrocanterea; TR: trocánter.

Tabla 79. Evolución de las variables densitométricas entre los grupos de estudio. Análisis por protocolo. Influencia del punto de corte de vitamina D < 30 ng/ml. Prueba para muestras independientes

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	p	t	gl	p (bilateral)	Diferencia de medias	Error estándar	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior	Superior
CL DMO* (gr/cm ²)	4,692	0,032	-0,305	92,3	0,761	-0,406	1,332	-3,052	2,239
CT DMO (gr/cm ²)	2,927	0,090	-2,974	118	0,004	-4,461	1,500	-7,432	-1,491
CF DMO (gr/cm ²)	0,018	0,895	-0,119	118	0,905	-0,225	1,887	-3,963	3,512
IT DMO (gr/cm ²)	2,404	0,124	-2,353	118	0,020	-3,947	1,678	-7,269	-0,625
TR DMO (gr/cm ²)	0,042	0,837	-3,012	118	0,003	-5,133	1,704	-8,508	-1,758

*No se han asumido varianzas iguales. CL: columna lumbar; CT: cadera total; CF: cuello de fémur; IT: intertrocanterea; TR: trocánter.

IV. 2.3.2.2.1.8. Punto de corte de vitamina D ≥ 30 ng/ml

En las tablas 80 y 81 se muestran los cambios porcentuales mediante análisis PP para los dos grupo de tratamientos encontrándose unicamente diferencias significativas en CF con una p=0,046. Este análisis solamente se pudo hacer con un subgrupo de 15 pacientes.

Tabla 80. Evolución de las variables densitométricas entre los grupos de estudio. Análisis por protocolo. Influencia del punto de corte de vitamina D ≥ 30 ng/ml. Estadísticos de grupo

Cambio porcentual	Grupo de tratamiento	N	Media	Desviación estándar	Error estándar
CL DMO (gr/cm ²)	Ca+vitamina D	8	-2,266	6,620	2,341
	Ca+vitamina D+ALN	7	6,641	8,988	3,397
CT DMO (gr/cm ²)	Ca+vitamina D	8	4,467	19,089	6,749
	Ca+vitamina D+ALN	7	3,486	9,714	3,671
CF DMO (gr/cm ²)	Ca+vitamina D	8	1,381	10,551	3,731
	Ca+vitamina D+ALN	7	-3,909	15,316	5,789
IT DMO (gr/cm ²)	Ca+vitamina D	8	5,210	14,570	5,151
	Ca+vitamina D+ALN	7	2,452	7,364	2,783
TR DMO (gr/cm ²)	Ca+vitamina D	8	3,858	23,375	8,264
	Ca+vitamina D+ALN	7	2,172	12,413	4,692

CL: columna lumbar; CT: cadera total; CF: cuello de fémur; IT: intertrocanterea; TR: trocánter.

Tabla 81. Evolución de las variables densitométricas entre los grupos de estudio. Análisis por protocolo. Influencia del punto de corte de vitamina D ≥ 30 ng/ml. Prueba para muestras independientes

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	p	t	gl	p (bilateral)	Diferencia de medias	Error estándar	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior	Superior
CL DMO (gr/cm2)	0,394	0,541	-2,206	13	0,046	-8,907	4,038	-17,632	-0,183
CT DMO (gr/cm2)	0,658	0,432	0,122	13	0,904	,981	8,014	-16,331	18,294
CF DMO (gr/cm2)	0,844	0,375	0,788	13	0,445	5,289	6,712	-9,212	19,791
IT DMO (gr/cm2)	0,756	0,400	0,451	13	0,659	2,758	6,109	-10,441	15,956
TR DMO (gr/cm2)	0,761	0,399	0,170	13	0,867	1,686	9,892	-19,684	23,057

CL: columna lumbar; CT: cadera total; CF: cuello de fémur; IT: intertrocanterea; TR: trocánter.

IV.2.4. EVOLUCIÓN DE LAS VARIABLES ANALÍTICAS

El análisis PP de las variables analíticas se muestra en las tablas 82 y 83 (cambios a los 6 meses) y en las tablas 84 y 85 (cambios a los 12 meses). Los cambios porcentuales entre ambos grupos de tratamiento tuvieron una carácter significativo a nivel de OC y β -CTX a los 12 meses. Los cambios porcentuales de β -CTX tuvieron una significación $<0,01$ a los 6 meses y $<0,001$ al año.

Tabla 82. Evolución de las variables analíticas entre los grupos de estudio a los 6 meses. Análisis por protocolo. Estadísticos de grupo.

Cambio porcentual a los 6 meses	Grupo	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	p
Calcio (mg/dl)	Ca+vitamina D	78	11,8	8,3	0,9	0,344
	Ca+vitamina D+ALN	65	9,9	8,6	1,1	
Fósforo (mg/dl)	Ca+vitamina D	78	6,8	29,0	3,2	0,058
	Ca+vitamina D+ALN	65	8,4	23,6	3,0	
albúmina (g/dl)	Ca+vitamina D	78	30,4	17,3	2,0	0,045
	Ca+vitamina D+ALN	66	29,1	19,1	2,3	
Creatinina (mg/dl)	Ca+vitamina D	75	9,1	23,2	2,7	0,551
	Ca+vitamina D+ALN	66	7,8	28,6	3,5	
Aclaramiento	Ca+vitamina D	75	-4,0	22	3	0,451

vitamina D (ng/ml)	Ca+vitamina D+ALN	66	-1,0	26	3	0,861
	Ca+vitamina D	71	144	231	27	
PTH (pg/ml)	Ca+vitamina D+ALN	61	139	212	27	0,800
	Ca+vitamina D	72	5	77	9	
FAO (µg/l)	Ca+vitamina D+ALN	63	5	68	9	0,099
	Ca+vitamina D	73	56,5	127,1	14,9	
OC (ngm/l)	Ca+vitamina D+ALN	62	26,6	76,1	9,7	0,056
	Ca+vitamina D	73	87,8	169,2	19,8	
β-CTX (ng/ml)	Ca+vitamina D+ALN	61	32,6	89,1	11,4	0,001
	Ca+vitamina D	72	-11,06	64,96	7,66	
	Ca+vitamina D+ALN	61	-45,50	38,21	4,89	

CL: columna lumbar; CT: cadera total; CF: cuello de fémur; IT: intertrocantérea; TR: trocánter.

Tabla 83. Evolución de las variables analíticas entre los grupos de estudio a los 6 meses. Análisis por protocolo. Prueba de muestras independientes.

Cambio porcentual a los 6 meses	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	p	t	gl	p (bilateral)	Diferencia de medias	Error estándar	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior	Superior
Calcio (mg/dl)	0,021	0,885	1,375	141	0,171	1,9	1,4	-0,9	4,7
Fósforo (mg/dl)	0,557	0,457	-0,355	141	0,723	-1,6	4,5	-11	7,3
albúmina (g/dl)	1,496	0,223	,424	142	0,672	1,3	3,0	-4,7	7,3
Creatinina (mg/dl)	1,813	0,180	,300	139	0,764	1,3	4,4	-7,3	9,9
Aclaramiento creatinina (ml/min)	1,919	0,168	-0,773	139	0,441	-3,2	4	-11	5,0
vitamina D (ng/ml)	0,072	0,789	,126	130	0,900	5	39	-72	82
PTH (pg/ml)	0,020	0,887	,019	133	0,985	0	13	-25	25
FAO (µg/l)	1,385	0,241	1,620	133	0,108	29,9	18,4	-6,6	66,3
OC (ngm/l)*	6,473	0,012	2,415	112	0,017	55,2	22,9	9,9	100,4
β-CTX (ng/ml)	2,301	0,132	3,639	131	0,000	34,43	9,46	15,72	53,15

*No se han asumido varianzas iguales. CL: columna lumbar; CT: cadera total; CF: cuello de fémur; IT: intertrocanterea; TR: trocánter.

Tabla 84. Evolución de las variables analíticas entre los grupos de estudio a los 12 meses. Análisis por protocolo. Estadísticos de grupo.

Cambio porcentual a los 12 meses	Grupo	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	p
Calcio (mg/dl)	Ca+vitamina D	76	10,3	8,0	0,9	0,854
	Ca+vitamina D+ALN	64	9,4	7,7	1,0	
Fósforo (mg/dl)	Ca+vitamina D	76	4,1	26,1	3,0	0,516
	Ca+vitamina D+ALN	64	4,7	22,6	2,8	
Albúmina (g/dl)	Ca+vitamina D	75	28,8	17,5	2,0	0,611
	Ca+vitamina D+ALN	65	29,6	21,2	2,6	
Creatinina (mg/dl)	Ca+vitamina D	73	9,6	23,8	2,8	0,866
	Ca+vitamina D+ALN	67	12,6	27,1	3,3	
Aclaramiento creatinina (ml/min)	Ca+vitamina D	73	-4,0	22	2,5	0,866
	Ca+vitamina D+ALN	67	-6,0	22	2,7	
vitamina D (ng/ml)	Ca+vitamina D	68	176	309	38	0,429
	Ca+vitamina D+ALN	63	190	259	33	
PTH (pg/ml)	Ca+vitamina D	70	0	76	9	0,729
	Ca+vitamina D+ALN	64	5	62	8	
FAO (µg/l)	Ca+vitamina D	70	36,7	95,6	11,4	0,257
	Ca+vitamina D+ALN	63	4,7	49,5	6,2	
OC (ng/ml)	Ca+vitamina D	70	42,0	118,8	14,2	0,036
	Ca+vitamina D+ALN	62	-2,5	53,9	6,8	
β-CTX (ng/ml)	Ca+vitamina D	61	-19,04	60,44	7,74	0,000
	Ca+vitamina D+ALN	53	-59,38	29,72	4,08	

CL: columna lumbar; CT: cadera total; CF: cuello de fémur; IT: intertrocanterea; TR: trocánter.

Tabla 85. Evolución de las variables analíticas entre los grupos de estudio a los 12 meses. Análisis por protocolo. Prueba de muestras independientes.

Cambio porcentual a los 12 meses	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	p	t	gl	p (bilateral)	Diferencia de medias	Error estándar	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior	Superior
Calcio (mg/dl)	0,199	0,656	0,705	138	0,482	0,9	1,3	-1,7	3,6
Fósforo (mg/dl)	0,586	0,445	-0,129	138	0,898	-0,5	4,2	-8,8	7,7

Albúmina (g/dl)	1,341	0,249	-0,243	138	0,808	-0,8	3,3	-7,3	-1,2
Creatinina (mg/dl)	1,197	0,276	-0,687	138	0,493	-3,0	4,3	-11,5	9,1
Aclaramiento creatinina (ml/min)	0,234	0,629	0,478	138	0,633	1,8	4	-6	6
Vitamina D (ng/ml)	0,464	0,497	-0,267	129	0,790	-13	50	-112	86
PTH (pg/ml)	0,167	0,684	-0,389	132	0,698	-5	12	-28	19
FAO (µg/l)*	9,617	0,002	2,460	105	0,016	32,0	13,0	6,2	57,8
OC (ng/ml)*	9,337	0,003	2,823	98	0,006	44,5	15,8	13,2	75,8
β-CTX (ng/ml)*	6,633	0,011	4,610	90	0,000	40,34	8,75	22,96	57,72

*No se han asumido varianzas iguales. CL: columna lumbar; CT: cadera total; CF: cuello de fémur; IT: intertrocanterea; TR: trocánter.

En la figura 18 se muestra la evolución de la vitamina D en ambos grupos de tratamientos. No hay diferencias significativas entre grupos pero ambos experimentaron un aumento porcentual de concentraciones de vitamina D que oscila desde 139% a 190%.

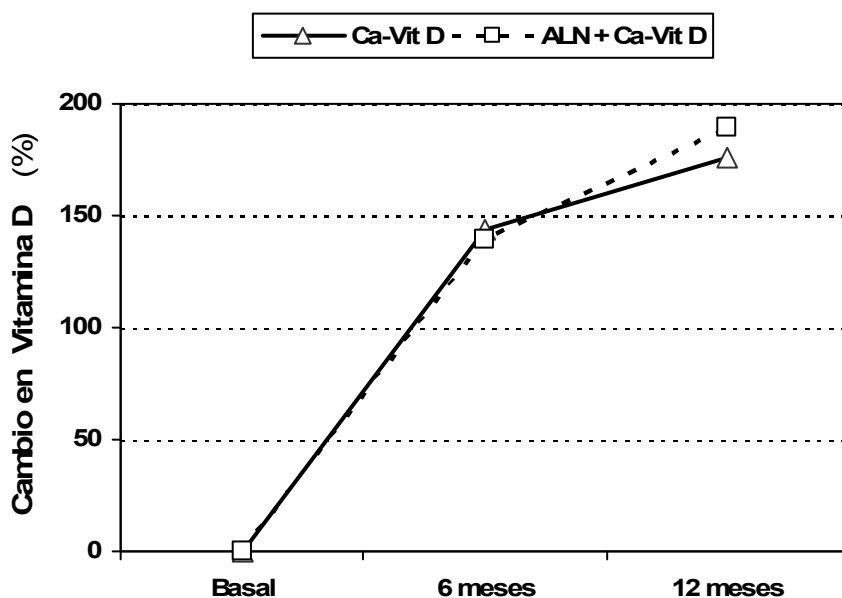


Figura 16

Figura 18. Evolución de la vitamina D expresada en porcentajes de cambio. Ca-Vit D: Pacientes tratados con calcio mas vitamina D. ALN + Ca-Vit D: pacientes tratados con ALN más calcio y vitamina D. Análisis por protocolo.

En la figura 19 se muestra la evolución de la PTH que presenta un aumento inicial en ambos grupos, estabilizándose en el grupo del ALN, mientras que en el grupo control vuelve casi a sus niveles basales.

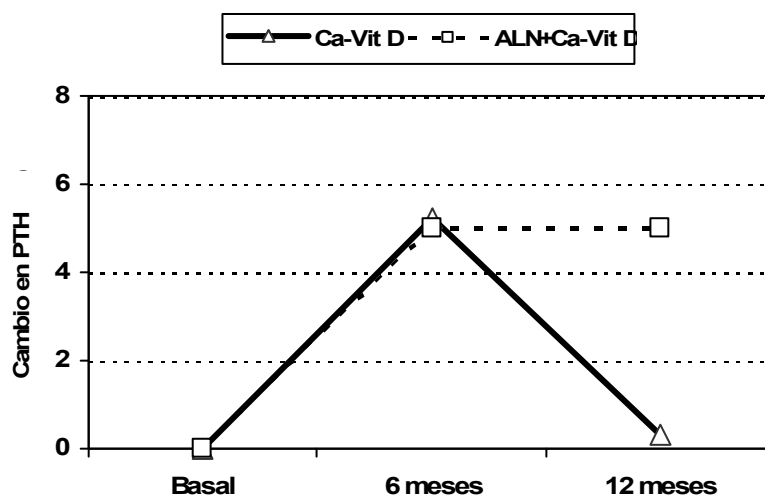


Figura 17

Figura 19. Evolución de la PTH expresada en porcentajes de cambio. Ca-Vit D: Pacientes tratados con calcio mas vitamina D. ALN+ Ca-Vit D pacientes tratados con ALN más calcio y vitamina D. Análisis por protocolo.

En la figura 20 se muestra la evolución de la FAO. Tras un aumento inicial en ambos grupos, al año hay una disminución del grupo con ALN respecto al grupo control.

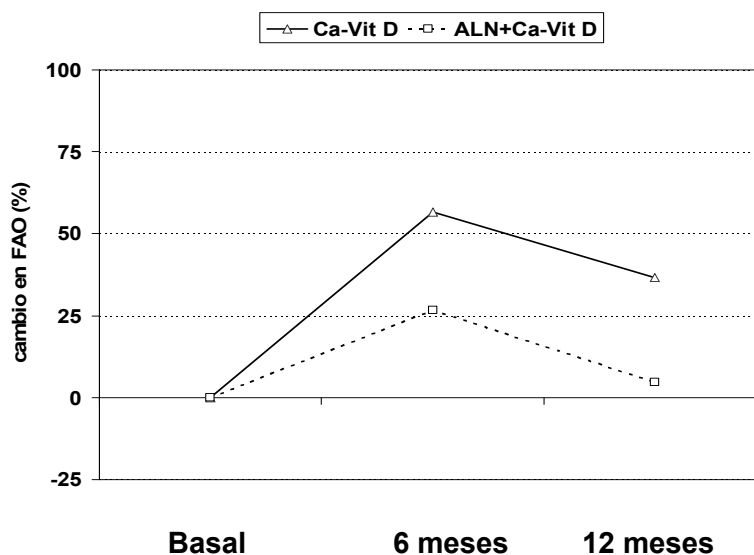


Figura 18

Figura 20. Evolución de la FAO expresada en porcentajes de cambio. Ca-Vit D: Pacientes tratados con calcio mas vitamina D. ALN+ Ca-Vit D pacientes tratados con ALN más calcio y vitamina D. Análisis por protocolo.

La figura 21 muestra la evolución de la OC en ambos grupos de tratamiento, con una disminución a los 12 meses con significación estadística en el grupo de ALN respecto al grupo control.

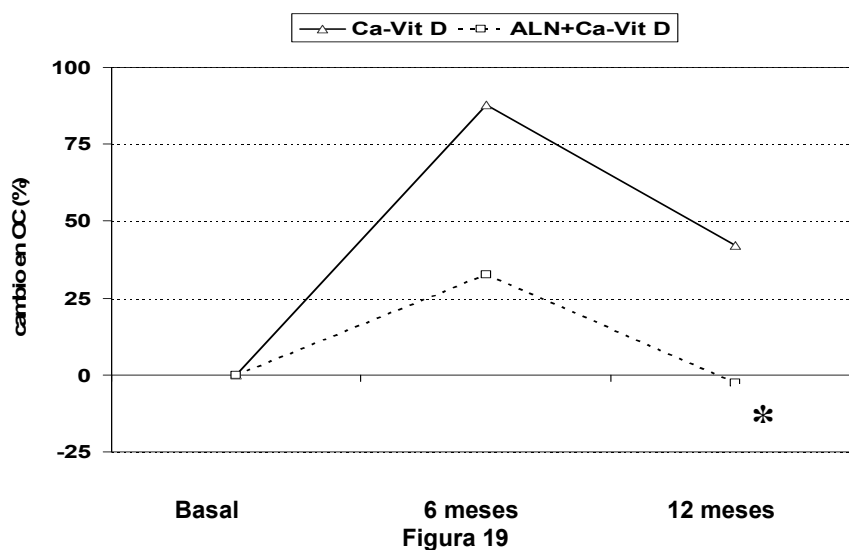


Figura 21. Evolución de la OC expresada en porcentajes de cambio. Ca-Vit D: Pacientes tratados con calcio mas vitamina D. ALN+ Ca-Vit D pacientes tratados con ALN más calcio y vitamina D. Análisis por protocolo. *p<0,05

En la figura 22 se muestra la evolución de los β -CTX séricos en ambos grupos de tratamiento. A los 6 meses se objetiva una disminución en el grupo con ALN respecto al grupo control con significación estadística (p<0,01) que aún es mayor al año (p<0,001).

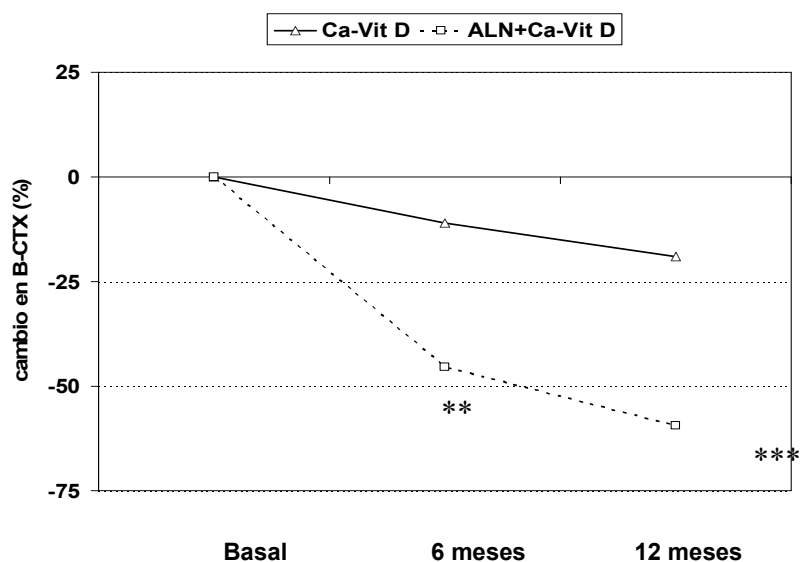


Figura 20

Figura 22. Evolución de los β -CTX séricos expresados en porcentajes de cambio. Ca-Vit D: Pacientes tratados con calcio mas vitamina D. ALN+ Ca-Vit D pacientes tratados con ALN más calcio y vitamina D. Análisis por protocolo. **P<0,01; ***P<0,001 vs Ca-Vit D.

IV.2.5. EVOLUCIÓN DE LAS VARIABLES FUNCIONALES

En las tablas 86 y 87 se muestran las variables funcionales a los 6 meses del tratamiento sin encontrarse diferencias significativas comparando ambos grupos .

Tabla 86. Evolución de las variables funcionales entre los grupos de estudio a los 6 meses. Análisis por protocolo. Estadísticos de grupo

Cambio porcentual a los 6 meses	grupo	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	p
DOLOR	Ca+vitamina D	77	-1,2	9,0	1,0	0,643
	Ca+vitamina D+ALN	67	-2,2	9,2	1,1	
MARCHA	Ca+vitamina D	77	-15,5	20,2	2,3	0,567
	Ca+vitamina D+ALN	67	-15,1	17,8	2,2	
MOVILIDAD	Ca+vitamina D	77	-2,0	8,3	,9	0,921
	Ca+vitamina D+ALN	67	-1,9	8,7	1,1	
TOTAL	Ca+vitamina D	77	-6,1	10,8	1,2	0,467
	Ca+vitamina D+ALN	67	-6,3	8,3	1,0	

Tabla 87. Evolución de las variables funcionales entre los grupos de estudio a los 6 meses. Análisis por protocolo. Prueba de muestras independientes

Cambio porcentual a los 6 meses	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	p	t	gl	p (bilateral)	Diferencia de medias	Error estándar	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior	Superior
DOLOR	0,772	0,381	0,673	142	0,502	1,0	1,5	-2,0	4,0
MARCHA	0,606	0,438	-0,118	142	0,906	-0,4	3,2	-6,7	5,9
MOVILIDAD	0,018	0,894	-0,071	142	0,943	-0,1	1,4	-2,9	2,7
TOTAL	0,375	0,541	0,127	142	0,899	,2	1,6	-3,0	3,4

No se han asumido varianzas iguales

En las tablas 88 y 89 se muestran las variables funcionales a los 12 meses del tratamiento sin encontrarse diferencias significativas comparando ambos grupos, aunque en el grupo de ALN la disminución de los parámetros funcionales fue menor.

Tabla 88. Evolución de las variables funcionales entre los grupos de estudio a los 12 meses. Análisis por protocolo. Estadísticos de grupo

Cambio porcentual a los 12 meses	grupo	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	p
DOLOR	Ca+vitamina D	75	-3,3	14,6	1,7	0,188
	Ca+vitamina D+ALN	64	-3,4	9,4	1,2	
MARCHA	Ca+vitamina D	75	-18,4	22,2	2,6	0,400
	Ca+vitamina D+ALN	64	-17,0	17,7	2,2	
MOVILIDAD	Ca+vitamina D	75	-3,5	10,3	1,2	0,910
	Ca+vitamina D+ALN	64	-1,3	6,3	0,8	
TOTAL	Ca+vitamina D	75	-8,4	13,5	1,6	0,601
	Ca+vitamina D+ALN	64	-7,2	8,9	1,1	

Tabla 89. Evolución de las variables funcionales entre los grupos de estudio a los 12 meses. Análisis por protocolo. Prueba de muestras independientes

Cambio porcentual a los 12 meses	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	p	t	gl	p (bilateral)	Diferencia de medias	Error estándar	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior	Superior
DOLOR	0,630	0,429	0,039	137	0,969	0,1	2,1	-4,1	4,3
MARCHA	2,335	0,129	-0,409	137	0,683	-1,4	3,4	-8,2	5,4
MOVILIDAD*	9,325	0,003	-1,565	124	0,120	-2,2	1,4	-5,1	,6
TOTAL	2,047	0,155	-0,614	137	0,540	-1,2	2,0	-5,1	2,7

* No se han asumido varianzas iguales

IV.2.6. CARACTERÍSTICAS GLOBALES DE PACIENTES CON MALA EVOLUCIÓN

IV.2.6.1. REFRACTURAS

Dado que solo cuatro pacientes se refracturaron no se pudieron realizar comparaciones estadísticas.

IV.2.6.2. ÉXITOS

En principio se dividieron los éxitos en función de cuando se produjeron, de tal manera que los que sucedían antes de los seis meses de la fractura se definieron como precoces y después de 6 meses como tardíos. No se pudieron realizar análisis diferenciales entre precoces y tardíos por existir solamente siete éxitos precoces, así que se incluyeron todos dentro del mismo grupo.

En las tablas 90 a 93 se muestran estos datos donde no hay ninguna asociación con carácter significativo.

Tabla 90. Estadísticos descriptivos de refractura y mortalidad según sexos

		Sexo				p
		Hombre		Mujer		
		Recuento	%	Recuento	%	
refractura	Sí	0	0,0%	4	3,3%	0,323
	No	29	100,0%	118	96,7%	
Muerte	Precoz	4	10,3%	3	2,2%	0,051
	Tardía	6	15,4%	15	11,0%	
	Vivo en seguimiento	29	74,4%	118	86,8%	

Tabla 91. Estadísticos descriptivos de refractura y mortalidad según tipo de fractura

		Tipo de fractura de cadera				p
		Pertrocanteréas (A)		Intracapsulares (B)		
		Recuento	%	Recuento	%	
Refractura	Sí	1	1,2%	3	4,6%	0,191
	No	85	98,8%	62	95,4%	
Muerte	Precoz	5	5,0%	2	2,7%	0,499
	Tardía	10	10,0%	11	14,7%	
	Vivo en seguimiento	85	85,0%	62	82,7%	

Tabla 92. Estadísticos descriptivos de refractura y mortalidad según punto de corte de vitamina D de 12 ng/ml

		vitamina D (ng/ml)				p
		<12		≥12		
		Recuento	%	Recuento	%	
refractura	Sí	2	2,7%	1	1,6%	0,655
	No	73	97,3%	63	98,4%	
Muerte	Precoz	3	3,4%	2	2,8%	0.814
	Tardía	11	12,6%	7	9,7%	
	Vivo en seguimiento	73	83,9%	63	87,5%	

Tabla 93. Estadísticos descriptivos de refractura y mortalidad según punto de corte de Vitamina D de 30 ng/ml

		vitamina D (ng/ml)				p
		<30		≥30		
		Recuento	%	Recuento	%	
refractura	Sí	3	2,4%	0	0,0%	0,543
	No	121	97,6%	15	100,0%	
Muerte	Precoz	5	3,5%	0	,0%	0,246
	Tardía	18	12,5%	0	,0%	
	Vivo en seguimiento	121	84,0%	15	100,0%	

IV.2.6.2.1. Variables antropométricas, demográficas, antecedentes, tipo de fractura y cirugía.

Se encontraron diferencias significativas en cuanto a la edad siendo más probable que los pacientes de más edad fueran del grupo de exitus.

Tabla 94. Variables antropométricas (edad, peso, talla e IMC) según mortalidad

	exitus					
	Si			No		
	N	Media	DE	N	Media	DE
Edad*	28	85	8	147	80	7
Peso	28	62	10	147	64	11
Talla	28	160	8	147	157	8
IMC	28	24,11	3,25	147	25,60	3,99

*p<0,05 grupo exitus vs. grupo vivos

En la tabla 95 se observa que las variables que se asociaron significativamente al grupo de exitus fueron no tener fractura osteoporótica previa y tener un aclaramiento renal menor de 30.

Tabla 95. sexo, antecedentes, características de la fractura, aclaramiento de de creatinina, puntos de corte de 12 y 30 ng/ml de vitamina D según mortalidad

		Exitus				p
		Si		No		
		N	%	N	%	
Sexo	Hombre	10	35,7%	29	19,7%	0,062
	Mujer	18	64,3%	118	80,3%	
Tabaquismo	No	25	89,3%	118	80,3%	0,258
	Sí	3	10,7%	29	19,7%	
Fractura previa	No*	26	92,9%	103	70,1%	0,012
	Sí	2	7,1%	44	29,9%	
Antecedentes Familiares	No	27	96,4%	128	87,1%	0,154
	Sí	1	3,6%	19	12,9%	
Tipo de fractura	A1	2	7,1%	5	3,4%	0,274
	A2	12	42,9%	70	47,6%	
	A3	1	3,6%	10	6,8%	
	B1	0	0,0%	8	5,4%	
	B2	0	0,0%	9	6,1%	
	B3	13	46,4%	45	30,6%	
Tipo de cirugía	clavo im	14	50,0%	80	54,4%	0,2
	clavo placa	1	3,6%	7	4,8%	
	OS 7,3	1	3,6%	10	6,8%	
	prótesis	11	39,3%	50	34,0%	
Aclaramiento creatinina (ml/min)	<30*	9	32,1%	13	9,0%	0,001
	30-59	14	50,0%	66	45,8%	
	≥60*	5	17,9%	65	45,1%	
Vitamina D (ng/ml)	<12	14	60,9%	73	53,7%	0,522
	≥12	9	39,1%	63	46,3%	
Vitamina D (ng/ml)	<30	23	100,0%	121	89,0%	0,094
	≥30	0	0,0%	15	11,0%	

*p<0,05

IV.2.6.2.2. Variables densitométricas

En los datos de la tabla 96 se objetiva que no hay datos significativamente significativos de los pacientes que se mueren en relación con estas variables

Tabla 96. variables densitométricas según mortalidad

	Exitus					
	Si			No		
	N válido	Media	DE	N válido	Media	DE
CL DMO (g/cm ²)	28	0,795	0,206	147	0,799	0,155
CL t score	28	-2,4	1,8	147	-2,3	1,4
CL z score	12	0	2	108	0	2
CT DMO (g/cm ²)	28	0,64	0,17	146	0,62	0,13
CT t score	28	-2,6	1,3	145	-2,7	0,9
CT z score	11	-1,1	1,3	108	-0,8	1,0
CF DMO(g/cm ²)	28	0,535	0,132	146	0,556	0,099
CF t score	28	-2,9	1,1	146	-2,7	0,9
CF z score	11	-0,6	1,5	104	-0,6	0,9
TR DMO (g/cm ²)	28	0,489	0,134	146	0,475	0,112
TR t score	28	-2,2	1,2	145	-2,3	1,0
TR z score	11	-1,1	1,2	107	-0,7	1,0
IT DMO(g/cm ²)	28	0,751	0,210	146	0,726	0,152
IT t score	28	-2,3	1,3	145	-2,5	0,9
IT z score	12	-1,1	1,2	103	-0,8	1,0

CL: columna lumbar; CT: cadera total; CF: cuello de fémur; IT: intertrocantérea; TR: trocánter.

IV.2.6.2.3. Variables analíticas

En la tabla 97 se observa que las variables que se asociaron significativamente a la supervivencia fueron tener valores mayores de albúmina, T3T y aclaramiento renal, mientras que tener mayores valores de creatinina se asoció significativamente al grupo de exitus.

Tabla 97. variables analíticas según mortalidad

	Exitus					
	Si			No		
	N válido	Media	DE	N válido	Media	DE
Calcio (mg/dl)	27	8,5	0,7	145	8,8	0,58
Fósforo (mg/dl)	27	3,2	0,6	145	3,3	0,7
Albúmina* (g/dl)	27	3,0	0,5	146	3,3	0,5
Creatinina* (mg/dl)	28	1,3	0,97	145	0,9	0,4
Aclaramiento Creatinina* (ml/min)	28	49	32	145	62	25
T3T* (ng/dl)	27	50	18	141	68	23
T4L(ng/dl)	27	1,3	0,3	142	1,3	0,3
TSH (μUI/ml)	27	1,7	1,1	142	2,8	8,1
vitamina D (ng/ml)	23	11	45	136	14	12
PTH (pg/ml)	23	65	38	139	54	38
PTH (pg/ml)	25	90	51	133	71	45
FAO (μg/l)	24	10,4	4,3	138	11,4	8,4
OC (ng/ml)	23	7,2	4,7	137	7,7	4,5
β-CTX (ng/ml)	23	,78	0,28	141	0,75	2,13

*p<0,05

IV.2.6.2.4. Variables de valoración funcional

En la tabla 98 se expresa que las variables funcionales que se asociaron significativamente a la supervivencia fueron todas en sus valores máximos (6 para dolor, marcha y movilidad y 18 como valoración total).

Tabla 98. variables de valoración funcional según mortalidad

		exitus				p
		Si		No		
		N	%	N	%	
Dolor	3*	5	17,9%	6	4,1%	<0,001
	4	7	25,0%	19	12,9%	
	5	12	42,9%	39	26,5%	
	6**	4	14,3%	83	56,5%	
Marcha	1	1	3,6%	0	0,0%	<0,001
	2*	2	7,1%	1	,7%	
	3*	7	25,0%	9	6,1%	
	4	6	21,4%	18	12,2%	
	5	10	35,7%	56	38,1%	
	6**	2	7,1%	63	42,9%	
Movilidad	3	4	14,3%	7	4,8%	0,001
	4*	7	25,0%	13	8,8%	
	5	11	39,3%	36	24,5%	
	6**	6	21,4%	91	61,9%	
Total	8	1	3,6%	1	0,7%	<0,001
	9	2	7,1%	5	3,4%	
	10*	3	10,7%	1	0,7%	
	11	3	10,7%	0	0,0%	
	12	4	14,3%	11	7,5%	
	13	0	,0%	7	4,8%	
	14	2	7,1%	3	2,0%	
	15	8	28,6%	30	20,4%	
	16	2	7,1%	6	4,1%	
	17	1	3,6%	23	15,6%	
	18**	2	7,1%	60	40,8%	

*p<0,05 grupo exitus vs. vivos

**p<0,05 grupo vivos vs. exitus

IV.2.7. Efectos adversos al tratamiento

Solo se registraron 2 casos (0,8%) de intolerancia digestiva de carácter leve en la revisión de los 6 meses. Ambos casos pertenecían al grupo que tomaba ALN y no fue necesaria la suspensión del tratamiento manejándose adecuadamente con inhibidores de bomba de protones. En la revisión de los 12 meses no se registró ningún efecto adverso. Aunque se diseñó un algoritmo específico para el manejo de los casos de hipo o hipercalcemia (calcio sérico menor de 8,5 o mayor de 10,4 mg/dl) no se detectó ningún caso.

V. DISCUSSION

V.1. MAGNITUD DEL PROBLEMA

La FC es el tipo más grave de fractura osteoporótica. Sus consecuencias son de gran magnitud tanto desde el punto de vista clínico como de salud pública (Melton LJ III, 2000), ya que afectan sobre todo a pacientes ancianos y en la mayoría de los casos existe un empeoramiento en su movilidad (Hannan EL, 2001), situación funcional (Kane RL, 1998), disminución de calidad de vida (Randell AG, 2000), aumento del gasto de recursos sanitarios (Brainsky A, 1997), así como un incremento de la mortalidad asociada a este evento hasta del 25% (Hannan EL, 2001, Bass E, 2007 y Lyles KW, 2007).

Los resultados tras una FC pueden empeorar aún más si se tiene en cuenta que tener una fractura osteoporótica aumenta el riesgo de nuevas fracturas osteoporóticas con una incidencia ajustada de 2,8 a 8,1 en hombres y de 2,1 a 3,9 en mujeres (van Staa, TP 2002; Colon-Emeric C, 2003). El aumento de la tasa de fracturas osteoporóticas secundarias se ha correlacionado con un aumento de la pérdida de masa ósea (5% a 7%) durante el primer año tras la FC debido a la mayor inmovilización (Karlsson M, 1996). La información sobre la eficacia de los tratamientos para la osteoporosis en la población anciana con fracturas osteoporóticas es escasa (Moro Alvarez MJ, 2007), y la información disponible se recoge de los análisis post-hoc o de sub-análisis de ensayos clínicos pivotaes.

En la práctica clínica habitual no es frecuente que los pacientes que han sufrido una FC osteoporótica sean tratados farmacológicamente de su osteoporosis (Gardner MJ, 2005; Solomon DH, 2003). Por este motivo, es necesario desarrollar estrategias de prevención secundaria que mejoren los resultados. Los efectos de las medicaciones para el tratamiento de la osteoporosis no se han testado específicamente en población de avanzada edad y menos en ancianos con FC. Solamente en una publicación reciente en pacientes con FC se ha evaluado la eficacia antifractura de un tratamiento intravenoso con ácido zoledrónico administrado dentro de los primeros 90 días tras la cirugía (Lyles,KW, 2007).

V.2. ESTUDIO DE LA POBLACIÓN AFECTA

V.2.1. Características generales de los pacientes

Cuando se plantea la necesidad de realizar un estudio sobre prevención secundaria en pacientes con FC surgen dificultades derivadas de las características intrínsecas de esta población. Se trata de pacientes ancianos que tras la fractura presentan una mortalidad en el primer año que afecta hasta un tercio de ellos y el resto pueden quedar con importantes limitaciones físico-psíquicas que condicionan un deterioro de su situación funcional (Kane RL, 1998; Randell AG, 2000). Por lo tanto este evento marca un antes y un después en la vida de una persona.

Comparando nuestros pacientes con otros incluidos en trabajos sobre FC en España vemos que las características antropométricas son similares. En un trabajo epidemiológico (Serra JA, 2002) sobre 130.414 FC en mayores de 64 años obtuvieron una edad media de 82 años afectando al 78% de mujeres. Otros estudios en nuestro medio (Alvarez-Nebreda ML, 2007) muestran datos similares con una edad media de 79 años y un 74% de mujeres. A pesar de la similitud de las características antropométricas hay que recordar que nosotros realizamos una preselección de enfermos rechazando aquellos con una situación basal muy deteriorada (figura 5).

En nuestros pacientes, como era de esperar los hombres son más altos y tienen mayor peso que las mujeres. La mayor altura se ha establecido como un factor de riesgo para la FC (Cummings SR, 1995; Johnell O, 1995; Meyer HE 1993). Las mujeres que son más altas tienen un riesgo mayor de FC quizás porque caen desde una altura mayor (Cummings SR, 1995; Roux C, 2007) y tienen una longitud cadera-raquis mayor (distancia desde el trocánter mayor al borde interno pelvico) lo que también se asocia a un mayor riesgo de FC (Hundrup YA, 2004). En cambio otros autores sostienen que la altura no es un factor de riesgo para las FC (Kanis J, 1999).

El bajo peso es un conocido e importante factor de riesgo para la FC (Cummings SR, 1995; Kanis J, 1999; Paganini-Hill A, Benetos IS, 2007; Roux C, 2007). El aumento de peso reduce en las mujeres el riesgo de FC y su disminución lo aumenta. En la mayoría de los estudios, los pacientes con FC pesaban menos que los controles y existe una relación inversamente proporcional entre el riesgo de FC y el IMC (Kiel DP, 1987). Se

ha publicado que el mayor riesgo se encuentra cuando el IMC es de 20 o menos, lo que corresponde a un 11% de la población (Kanis J, 1999). En el mismo estudio el encontrarse en el polo opuesto, es decir con un IMC dentro de la obesidad no es considerado como un factor protector para el riesgo de FC. En nuestro trabajo los pacientes presentaron un IMC normal. No encontramos una proporción de pacientes importante por debajo de esa cifra de 20, aunque hay que recordar que aquellos pacientes con muy mal estado general u otros datos de mal pronóstico fueron excluidos.

V.2.2. Influencia del sexo

En 1990 hubo 1,66 millones de FC en el mundo y el 72% se dieron en mujeres (Cooper C, 1992). La incidencia ajustada por sexos revela que las mujeres se fracturan la cadera dos veces más que los hombres y este dato se ha explicado por la disminución de masa ósea en mujeres tras la menopausia, su menor masa ósea respecto a los varones (como muestra nuestro trabajo a pesar de que todos se han roto la cadera), su mayor frecuencia de caídas y una mayor esperanza de vida (Melton LJ, 1993). El aumento de esperanza de vida en ambos sexos hace que las diferencias en riesgo de fractura según el sexo disminuya a mayor edad (Effors L, 1994) y el riesgo en los dos grupos vaya igualándose.

Los varones mostraron diferencias significativas a su favor respecto a las mujeres en parámetros asociados a menor riesgo de fractura como mayor aclaramiento de creatinina, mayor DMO a nivel de CL, CT, CF, TR y IT y menor tasa de fracturas osteoporóticas previas. Esta diferencia puede atribuirse a la aparición más precoz de osteoporosis en mujeres debida a la caída de estrógenos postmenopáusica. Por otro lado, los varones presentaron un mayor porcentaje de antecedentes de tabaquismo previo, factor de riesgo para sufrir fracturas osteoporóticas.

V.2.3. Influencia del tipo de fractura

Baudoin relacionó entre si el efecto del ratio intracapsular/pertrocantéreas (I/P) con el sexo y la edad mediante un meta-análisis de 16 estudios que incluía 36451 casos (Baudoin C, 1993). En las mujeres el ratio I/P cambiaba según 3 intervalos de edad: (1) en menores de 50 años la incidencia anual de las fracturas intracapsulares era algo mayor que las pertrocantéreas con un ratio de 1,7; (2) entre 50 y 60 años había un claro

aumento de fracturas intracapsulares aumentando el ratio a 2,6, y (3) en mayores de 60 años había un aumento progresivo de fracturas pertrocanteréas hasta alcanzar el ratio I/P la unidad. En los varones los cambios en el ratio no fueron tan drásticos, aunque las fracturas intracapsulares aumentaban progresivamente con la edad. La variación I/P oscilaba desde 0,9 (menores de 50 años) a 1,5 (mayores de 80 años). Por otro lado hay autores (Kannus P, 1996) que consideran que las fracturas pertrocanteréas comparadas con las intracapsulares, son un problema que aumenta progresivamente en mujeres tras los 60 años, aumentando su incidencia en ambos sexos para todas las edades.

Respecto a la influencia del tipo de fractura y sus relaciones con las características basales de los pacientes encontramos mayores valores de DMO con diferencias significativas en las fracturas intracapsulares. Los pacientes con fracturas pertrocanteréas tuvieron menores valores de creatinina y mayores aclaramientos de la misma, así como menores valores de vitamina D, diferencias todas ellas con diferencias significativas. Estas diferencias quizás puedan explicarse por la mayor proporción que tuvimos de mujeres con fracturas pertrocanteréas. No hubo diferencias respecto a la situación funcional de los pacientes y el tipo de FC.

V.2.4. Influencia de las concentraciones de vitamina D

La importancia de la vitamina D para el mantenimiento de la fisiología ósea es conocida desde hace años pero su papel en la reducción del riesgo de fracturas no está clara. La mayoría de estudios en este sentido provienen tanto de estudios retrospectivos de casos-controles como de ensayos clínicos aleatorizados. Los resultados de los estudios de casos-controles apoyan el papel de la vitamina D en la reducción del riesgo de fracturas (Thiebaud D, 1997; Diamond T, 1998; Weatherall M, 2000; Nurmi I, 2005; Seton M, 2005; von Muhlen DG, 2005), pero el diseño de estos estudios no es el ideal pues el estado de la vitamina D puede afectarse por la fractura (Looker AC, 2008). También hay trabajos donde no se encuentra relación entre los niveles de vitamina D sérica y el riesgo de FC (Cummings SR, 1998). Los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados, a pesar de su mejor diseño, no son concluyentes (Papadimitropoulos E, 2002; Avenell A 2005; Bischoff-Ferrari HA, 2005 y 2006) posiblemente porque la situación basal de vitamina D en las poblaciones de estudio no está claramente definida y estas diferencias basales se han citado como explicación para los resultados dispares que se han obtenido, ya que en principio los pacientes con mayor deficiencia de vitamina D

deberían beneficiarse más de los suplementos de vitamina D que los pacientes con deficiencias moderadas. En el estudio OPRA (Gerdhem P, 2005) los valores menores de 20 ng/ml de vitamina D se asociaban significativamente con un riesgo aumentado de FC, pero los valores menores de 30 ng/ml no. Otros autores (Looker AC, 2008) hacen referencia a 25 ng/ml como cifra por debajo de la cual hay un riesgo de fractura aumentado de forma significativa.

Existe un consenso generalizado derivado de los ensayos clínicos en considerar que los pacientes en tratamiento con suplementos de calcio y vitamina D presentan una reducción de la pérdida de masa ósea dependiente de la edad y por lo tanto reducen el riesgo de fractura (Munger RG, 1999; Wengreen HJ, 2004).

La toma aislada de calcio y su papel en la prevención de la FC no está tan clara. En un trabajo donde se realiza un meta-análisis en este sentido se concluye que los suplementos de calcio no disminuyen el riesgo de sufrir una FC, incluso que pueden aumentar el riesgo (Bishoff-Ferrari, 2007).

En contraste con los suplementos de calcio aislados, la toma conjunta de calcio y vitamina D ha demostrado reducir la incidencia de fracturas osteoporóticas incluyendo la FC. La administración a mujeres ancianas de 1000 mg/día de calcio y 800 UI/día de vitamina D produce la reducción de un 30% la incidencia de fracturas osteoporóticas (Chapuy MC, 1992). En otros trabajos la toma de suplementos de calcio y vitamina D disminuyó la incidencia de FC en poblaciones sin distinción de sexos en un 29% (Chapuy MC, 1994), un 33% a los cinco años (Papadimitropoulos E, 2002; Trivedi DP, 2003). Tampoco falta algún artículo en que no relaciona la toma de calcio y vitamina D con cambios en el riesgo de sufrir una FC (Munger RG, 1999). Un meta-análisis que incluyen una revisión de 63897 pacientes muestra que la toma conjunta de calcio y vitamina D produce una reducción de un 12% del riesgo de fractura para todas las fracturas y una reducción de la tasa de pérdida ósea de 0,54% para la cadera y un 1,19% en columna (Tang BM, 2007). La reducción del riesgo de fractura es el doble (24%) cuando el cumplimiento del tratamiento es mayor del 80%. La reducción del riesgo de fracturas también es mayor a mayor edad del paciente, en aquellos que están institucionalizados, tienen un menor peso corporal, menor ingesta de calcio diaria, y menores concentraciones séricas de vitamina D. Otro meta-análisis donde únicamente se recogen pacientes fracturados de cadera recoge una reducción del riesgo de FC del 18% en pacientes que toman calcio más vitamina D frente al grupo control (Boonen S, 2007). Al

contrario que Tang, creen imprescindible añadir calcio a la administración de vitamina D para conseguir este efecto beneficioso. La revisión de varios ensayos clínicos para determinar una herramienta predictora del riesgo para fracturas osteoporóticas no vertebrales incluye unos niveles séricos bajos de vitamina D como uno de los parámetros de este índice (Roux C, 2007). En esta revisión se establece que los niveles menores de 30 ng/ml de vitamina D es un factor de riesgo de para tener una fractura no vertebral equivalente a tener más de 80 años, un T-score del cuello femoral menor de 3,8 DE. La existencia entre 2 y 6 fracturas vertebrales prevalentes representa la mitad de riesgo para tener una fractura no vertebral que unos niveles de vitamina D menores de 30 ng/ml.

En nuestro trabajo aquellos pacientes con un estado de nutrición adecuado presentaron mayores niveles de vitamina D mientras que aquellos con menores niveles (especialmente los que tenían 12 o menos ng/ml) presentaban menor IMC y menores valores de DMO tanto en cadera como en columna lumbar. Los valores menores de 12 ng/ml se asociaron significativamente con el sexo femenino y no ser fumador. Frente a la DMO encontramos que los pacientes con menos de 12 ng/ml tenían valores significativamente menores de DMO en columna lumbar, en cadera total y todas sus subregiones. Desde el punto de vista analítico una albúmina menor se asociaba significativamente con valores de vitamina D menores de 12 ng/ml, así como unos valores mayores de PTH y de β -CTX. Estas asociaciones posiblemente pueden explicarse porque los niveles bajos de vitamina D se asocian con mayor pérdida ósea y por lo tanto pueden justificar las alteraciones de los MRO. Por otro lado la asociación con el tabaco se debe a que su consumo es más frecuente en los varones que en las mujeres de edad avanzada. Los niveles más bajos de albúmina con niveles de vitamina D menores de 12 ng/ml probablemente se deban a un peor estado general y nutricional de estos pacientes.

Por encima del punto de corte de 30 ng/ml encontramos valores mayores de calcio, albúmina, TSH y menores de PTH y β -CTX, lo cual puede explicarse en el contexto de mayores valores de vitamina D como parámetro indirecto del mejor estado general de estos pacientes. Las fracturas de tipo B1 se dieron más y de forma significativa en pacientes con valores mayores de 30 ng/ml. Hay que tener en cuenta que por lo general, estas fracturas impactadas en valgo sin desplazar se dan más en gente más joven, que por otro lado presentan un mejor estado general, que se asocia con mayores valores de vitamina D.

En ninguno de los puntos de corte de vitamina D se encontraron diferencias significativas desde el punto de vista de la valoración funcional a pesar de que diferentes estudios han mostrado relación entre concentraciones de vitamina D y función muscular, lo cual tiene una implicación en la posibilidad de sufrir caídas accidentales (Visser M, 2003; Bischoff-Ferrari HA, 2006; Holick MF, 2007). Un meta-análisis de cinco ensayos clínicos aleatorizados (con un total de 1237 pacientes) mostró que la toma de suplementos de vitamina D redujo el riesgo de caídas en un 22% (Bischoff-Ferrari HA, 2004).

V.3. ESTUDIO LONGITUDINAL

V.3.1. Eficacia del ALN en el tratamiento para la osteoporosis

Los efectos del ALN no se ha estudiado previamente en una población anciana con FC. Nuestro trabajo muestra por primera vez, para nuestro conocimiento, los aumentos de DMO en el fémur proximal en una población anciana que ha sufrido una FC tratada semanalmente con ALN, así como una disminución de los MRO.

El ALN ha demostrado eficacia en la prevención y tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, así como en la osteoporosis del varón, enfermedad de Paget, en la osteoporosis secundaria al uso de glucocorticoides y otros fármacos, en el hiperparatiroidismo y en la osteoporosis de pacientes trasplantados (Cranney A, 2002; Jódar E, 2007). Los beneficios de ALN sobre la osteoporosis y su papel en la prevención de fracturas osteoporóticas han sido objeto de múltiples estudios y están ampliamente establecidos. Se han demostrado incrementos de masa ósea en un 3% en la cadera y un 4,9% en la columna lumbar al cabo de un año de tratamiento (Pols HA, 1999). Además, en seguimientos de hasta 10 años se ha demostrado un incremento continuo de masa ósea, de hasta el 13% en columna lumbar (Emkey R, 2003). El estudio FIT (Fracture Intervention Trial) demostró que el ALN reduce el riesgo de fractura vertebral clínica en un 59% en el primer año de tratamiento y el riesgo de fractura de cadera en un 63% en los primeros 18 meses de tratamiento en pacientes osteoporóticas con y sin fracturas vertebrales previas; así como también una reducción del riesgo de sufrir otras fracturas no vertebrales, tomadas en conjunto o individualmente (Black DM, 1996; Cummings SR, 1998; Black DM, 2001). El metaanálisis del ORAG (Osteoporosis Research Advine

Group), que ha incluido diversos tratamientos para la osteoporosis, indica que el ALN reduce el riesgo de fractura vertebral, no vertebral y cadera en aproximadamente un 50%; así como que la evidencia científica sobre la reducción del riesgo de fractura no vertebral es superior para ALN frente a otros tratamientos (Cranney A, 2002).

En resumen, ALN disminuye de una manera significativa la incidencia de fractura vertebral, no vertebral y de cadera. Tiene especial relevancia el hecho de que en la cohorte de pacientes seguida durante 10 años la incidencia de fracturas se mantuvo disminuida durante todo el tiempo de seguimiento (Tonino RP, 2000). Las guías de manejo clínico de la osteoporosis de la AACE (American Asociaton of Clinical Endocrinologists) y de la SEIOMM (Sociedad Española de Investigaciones Oseas y Metabolismo Mineral) concluyen que el ALN tiene evidencia 1a para la reducción de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera con o sin fracturas vertebrales previas (SEIOMM, 2002; AACE, 2003).

La baja adherencia al tratamiento oral con bifosfonatos puede comprometer su eficacia (Huybrechts KF, 2006; Siris ES, 2006; Adami S, 2006), un aspecto muy frecuente en ancianos (Van Eijken M, 2003). Posiblemente las peculiares características de la población incluida en nuestro trabajo (FC recientemente operada con alta necesidad de apoyo familiar o institucional) ha tenido un efecto positivo en la adherencia a la medicación. Por otro lado, la comodidad posológica de la administración semanal aumenta la adherencia al tratamiento y así maximiza su eficacia ya que la adherencia aumenta en relación con un régimen de dosificación más espaciado (Schnitzer T, 2000). Probablemente pacientes a los que se les perdió en el seguimiento tenían una adherencia menor al tratamiento.

V.3.1.1. Cambio porcentual medio de DMO en la localización de cadera total (CT) ,en otras subregiones y en columna lumbar.

Una de las principales utilidades de la DXA es el seguimiento de los cambios en el contenido mineral de una región ósea. Por lo tanto, es posible la cuantificación en cada paciente de los cambios óseos que se dan con el envejecimiento, en enfermedades o ante factores secundarios. Otra aplicación importante es la monitorización de la eficacia de los tratamientos específicos. Cuando se valoren los cambios mediante DXA, la diferencia de DMO encontrada entre dos DXAs debe exceder el mínimo cambio significativo, que es dependiente del equipo de medición utilizado y el operador que lo

maneja. El mínimo cambio significativo se puede calcular, con una significación del 95%, multiplicando el coeficiente de variación (error de precisión para el equipo de medición) por el factor 2,77. En el caso de tener de un error de precisión del 1%, el mínimo cambio significativo debe ser superior a 2,77 (Bonnick SL, 2001).

En los pacientes que no reciben tratamiento, es importante conocer si existen pérdidas de masa ósea y su cuantía. En cambio, en aquellos que sí reciben un tratamiento específico, el objetivo de las mediciones seriadas con DXA es detectar los pacientes que mantienen una pérdida significativa a pesar del mismo. A excepción de los pacientes que pueden padecer una pérdida ósea rápida (como los que están en tratamiento con glucocorticoides), el intervalo entre mediciones debe ser, como mínimo, de 1 año (Lenchik L, 2002; Gómez de Tejada MJ, 2006) o entre dos y tres años de tratamiento (Gluer CC, 1995; Ravaud P, 1999).

Los cambios de masa ósea que hemos obtenido en un año nos hacen pensar que la prolongación del tratamiento evidenciara aumentos de DMO mayores que los que obtuvimos. A pesar de todo, el ALN se mostró eficaz tanto en el estudio por intención de tratar como por protocolo.

El ALN es un fármaco de gran uso en el tratamiento farmacológico de la osteoporosis. De hecho, es uno de sus tratamientos pivotaes, tanto para la osteoporosis senil como para la postmenopáusica reconocido en la mayoría de las guías clínicas. La administración semanal de ALN, en una población relativamente joven (edad media 66 años) con menos de 1/5 pacientes con prevalencia de fracturas vertebrales, produce incrementos de DMO de la columna lumbar (5,1%), cuello femoral (2,3%) y cadera total (2,9%) (Schnitzer T, 2000).

Comparando con todos los estudios importantes sobre la eficacia del ALN y sus efectos sobre la DMO nuestro trabajo ha mostrado resultados comparables en este aspecto con casi todos, teniendo en cuenta que nuestro seguimiento ha sido solo de un año. En un estudio con 881 mujeres postmenopáusicas de edad media de 64 años (Lieberman UA, 1995) tras 3 años de tratamiento con ALN, aquellas pacientes que recibieron 70 mg semanales tuvieron un aumento significativo de la DMO en CL, CFy TR de 8.8, 5.9 y 7.8% respectivamente en comparación con el grupo placebo ($p < 0,001$) que tuvo pérdida de DMO a todos los niveles. Otros trabajos con 4 años de tratamiento

(Cummings SR, 1998) en poblaciones similares muestran cambios de 6.6, 4.6, 6.8 y 5.0% en CL, CF, TR y CT respectivamente comparado con el grupo placebo ($p < 0,001$).

Nuestro trabajo muestra incrementos parecidos en la DMO de cadera total. La menor eficacia en la DMO en columna lumbar y cuello femoral puede deberse a una menor eficacia del ALN en esta población anciana, así como el año transcurrido entre ambas DXAs, que es el tiempo mínimo recomendado para monitorización de un tratamiento para encontrar diferencias significativas. Es probable que la respuesta lenta de la DMO mediante DXA mostrara una mayor eficacia del tratamiento si se hubiera aumentado el intervalo de monitorización. Además la ausencia de incrementos significativos en la DMO de la columna lumbar pudiera deberse a la alta prevalencia de artefactos (calcificaciones vasculares, cambios degenerativos) en esta zona capaces de minimizar los cambios (Hans, D, 2006). En el cuello femoral tampoco se pueden excluir el impacto de los cambios volumétricos óseos y/o el efecto negativo de la descarga en estos pacientes (Magnusson HI, 2001).

A pesar de que la mayoría de los meta-análisis sobre osteoporosis y su tratamiento están hechos con mujeres postmenopáusicas nosotros no discriminamos la inclusión de los pacientes con FC dentro del protocolo en función del sexo, ya que hoy día existe consenso en que la eficacia del ALN es similar en ambos sexos para combatir esta enfermedad y realizar prevención secundaria de fracturas osteoporóticas (Drake III AJ, 1999; Ho YV, 2000; Orwoll E, 2000; Adami S, 2001; Sawka AM, 2005; Olszynski WP, 2006 y 2008). La prevención secundaria del ALN sobre fracturas vertebrales en varones está demostrada (Sawka AM, 2005; Olszynski WP, 2008), mientras que sus resultados en la prevención secundaria de fracturas no vertebrales a pesar de ser iguales no hay una evidencia significativamente estadística, ya que la escasez de ensayos en varones limitan el poder estadístico para detectar tal efecto. El ALN produce incrementos comparables de DMO en varones y en mujeres con osteoporosis primaria y secundaria a los 12 meses de tratamiento (Ho YV, 2000) y a los 24 meses (Drake III AJ 1999, Orwoll E, 2000; Adami S, 2001).

La duración óptima del tratamiento con ALN no está claramente establecido. En la prolongación del estudio FIT se compararon los resultados en pacientes que cesaron el tratamiento a los 5 años con los que lo mantuvieron hasta cumplir 10 años (estudio FLEX-Fracture Intervención Trial Long-term Extensión, Black DM 2006). En cada lugar de medición los aumentos de DMO tras 10 años con ALN fueron significativamente mayores

que tras 5 años con ALN seguidos de 5 años con placebo. A pesar de todo, la DMO en el grupo placebo se mantenía en valores superiores al momento de la medición basal al inicio del FIT por lo que la continuación del tratamiento más de 5 años está justificada en aquellos pacientes con un riesgo alto de fractura. Estos datos son consistentes con otro trabajo que también presenta un seguimiento de 10 años (Bone HG, 2004). En ambos estudios la diferencia de DMO entre el grupo que siguió tratamiento con ALN durante 10 años con el grupo que se trató con ALN durante 5 años y luego con placebo fue aproximadamente del 4% en CL y del 3-4% en cadera.

Si tenemos en cuenta nuestros resultados globales, se demuestra la eficacia antirresortiva del ALN oral en esta población de alto riesgo de ancianos con una FC recientemente operada, especialmente significativo cuando el ácido zoledrónico intravenoso ha demostrado recientemente un aumento de la DMO en CT en una población similar de 2,6% al año, del 4,7% a los 2 años y del 5,5% a los 3 años, mientras que en el grupo placebo disminuyó un 1,0%, 0,7% y 0,9% , respectivamente (Lyles KW, 2007).

V.3.1.2. Cambio porcentual medio de los marcadores de formación y resorción ósea

El remodelado óseo es un fenómeno continuo que tiene una importancia fundamental en el tejido óseo fisiológico y su activación patológica es la causa principal de la osteoporosis postmenopáusica (Morales Piga A, 2002). Los bifosfonatos ejercen su acción inhibiendo el remodelado recuperando el balance entre la formación y la resorción ósea. La monitorización de la eficacia de la respuesta terapéutica constituye un objetivo fundamental en la osteoporosis y para ello nos valemos de la DXA y de los MRO. La medida de los marcadores bioquímicos del remodelado es un elemento de control de la respuesta mucho más precoz que la medida de la DMO. Además, su valor predictivo es independiente de la masa ósea, por lo que son útiles en la valoración del riesgo de fractura y en el control de la respuesta terapéutica a los bifosfonatos (Ebeling PR, 2001, Seibel MJ, 2003).

La reducción en estos MRO ha sido comprobada con ALN y con otros bifosfonatos, como risedronato e ibandronato, es dosis dependiente y se estabiliza con el tratamiento continuado. El tratamiento antirresortivo estabiliza el desbalance óseo por

exceso de resorción, pero un frenado de la resorción demasiado intenso y sostenido podría teóricamente ser perjudicial, dado que cierta actividad de remodelado resulta vital para el mantenimiento fisiológico del hueso. Se ha especulado que los antirresortivos puede presentar eficacia en el corto plazo pero perjudicar la resistencia ósea a largo plazo. Sin embargo, la reducción de los MRO con los distintos tratamientos antirresortivos (bifosfonatos, THS, calcitonina, raloxifeno), ha estado sistemáticamente dentro de los rangos normales (Black DM, 1996; Harris ST, 1999; Cummings SR, 1998; Ettinger B, 1999; Chesnut III CH 2000), aunque existe variabilidad ya que presentan diferente potencia de frenado de los marcadores de resorción ósea (Black DM, 1996; Harris ST, 1999; Tsai KS, 2001). Sin embargo, la experiencia clínica, en tratamientos continuados de hasta 10 años, no ha permitido observar efectos adversos óseos que sugieran un incremento de la fragilidad ósea por una reducción excesiva del remodelado. El único marcador que en un solo estudio ha mostrado descensos por debajo del rango normal tras tratamiento con ALN y raloxifeno, e incluso en pacientes del brazo placebo, es el β -CTX urinario (Johnell O, 2002), pero es un marcador que medido en orina tiene muy baja precisión. Por tanto, las evidencias disponibles parecen descartar que con los antirresortivos actuales, y en las dosis habituales de empleo en la práctica clínica, pueda provocarse un frenado excesivo y perjudicial para la salud ósea.

La mayor respuesta tras el tratamiento con bifosfonatos se obtiene con los péptidos asociados a los enlaces cruzados (CTX y NTX), siendo menos relevante la excreción total de piridinolinas y marginal (incluso no significativa) la respuesta en la excreción urinaria de los enlaces cruzados libres.

ALN provoca una reducción del 60%-70% de los niveles de NTX urinario (más específico del colágeno óseo y con menor variabilidad biológica que el β -CTX urinario) tras 6-8 semanas de tratamiento. El descenso de ese marcador a los 6 meses de tratamiento se correlaciona con el cambio en la DMO a los dos años y en el subgrupo de pacientes con mayor disminución de NTX se obtiene la mayor ganancia de masa ósea (Braga de Castro Machado A, 1999). Nosotros no empleamos la medición de telopéptidos en orina por dos motivos: por un lado la dificultad de tomar muestras en orina en nuestros pacientes, ya muchos de ellos son incontinentes e incluso se encuentran con pañal permanente; y por otro lado la menor variabilidad biológica del β -CTX sérico (Christgau S, 2000; Rosen HN, 2000) respecto al urinario.

La disminución de β -CTX sérico en pacientes tratados con ALN muestra disminuciones precoces desde el primer mes del 56,6% y del 70,75% al año respecto a la basal (Christgau S, 2000). La medida del β -CTX sérico tienen una alta sensibilidad y especificidad para monitorizar la respuesta antirresortiva, de tal forma que nos aportan de manera precoz una gran fiabilidad para predecir cambios en la DMO que aparecerán durante un seguimiento mayor (Ravn P, 1999; Christgau S, 2000;). Existen diversos estudios que confirman el uso de MRO como variables para monitorizar el tratamiento con ALN y como predictores del comportamiento de la masa ósea (Greenspan SL, 1998; McClung M, 1998; Ravn P, 2003; Kim SW, 2005). La mayoría de estos trabajos tienen como pacientes a mujeres postmenopáusicas con una edad media menor a la de nuestro trabajo y con menos patologías concomitantes pero hemos encontrado disminución de los β -CTX, FAO y OC a los 6 y 12 meses similares a estos estudios. Además el grupo que tratamos con calcio y vitamina D se comportó de manera similar a la de su grupo homólogo en estos estudios. Estos hallazgos nos sugieren que la predicción de respuesta de los MRO no es edad dependiente y tampoco se influye por la aparición de una FC en el paciente. En estudios con 10 años de seguimiento (Bone HG, 2004; Black DM, 2006) la disminución de los β -CTX y de la FAO oscilan alrededor del 50-60% y 30% respectivamente en comparación con la basal. Esta disminución de marcadores se alcanza al año de tratamiento y se mantienen mientras dura el mismo. Aquellos pacientes que mantuvieron tratamiento con ALN durante 3-5 años y luego fueron asignados al grupo placebo tuvieron una elevación de marcadores, pero nunca llegaron a alcanzar el nivel basal.

En nuestros pacientes, como era de esperar, el tratamiento con ALN se asoció con disminución porcentual de β -CTX, FAO y OC concordantes con la bibliografía confirmando su papel en la detección precoz de cambios en la situación de remodelado óseo. La ausencia de diferencias significativas en la FAO pudiera reflejar el efecto de la reposición de niveles de vitamina D en pacientes ancianos con déficit de vitamina D.

V.3.1.3. Evolución de las variables funcionales

El cambio en la situación funcional de los pacientes que han sufrido una FC está muy contrastada y hay unanimidad al afirmar que tras este evento lo habitual es empeorar. Esta situación coincide con lo que encontramos en nuestro estudio, pero pesar de que la situación funcional empeoró en ambos grupos, a los 12 meses los resultados en el grupo tratado con ALN fueron mejores que los que no lo recibieron, aunque esta diferencia no fue significativa. El gran impacto en la calidad de vida del evento junto al relativamente corto periodo de seguimiento y el bajo tamaño muestral pueden justificar la falta de significación.

V.3.2. Análisis de la mortalidad ,tasa de refracturas y efectos adversos durante el seguimiento

Recientemente se ha establecido que la incidencia acumulada de una segunda FC en una cohorte se ha establecido en 5,08% a un año y 8,11% a los dos años tras la primera FC (Lönnroos E, 2007). Un estudio similar, el estudio de cohorte Framingham mostró una tasa de 14,8% de refractura de cadera a los 4,2 años de media aumentando de forma significativa la mortalidad tras la segunda FC (24,1% vs 15,9%) (Berry SD, 2007). Nosotros solo tuvimos un 1,67% (4 casos) de FC contralaterales en los pacientes que iniciaron el estudio. Quizás esta diferencia pueda explicarse porque se excluyeron del protocolo pacientes con peor pronóstico, con severas enfermedades intercurrentes o que no reunían condiciones físicas para realizarse un DXA. Los pacientes que presentan mayor deterioro, por este mismo motivo presentan mayor riesgo de refractura.

Con los datos actuales, la ausencia de tratamiento para la osteoporosis en pacientes con FC es un hecho que por su influencia debe evitarse (Kiebzak GM, 2002; Hooven F, 2005; Davis JC, 2006), sobre todo cuando existe un periodo suficiente de tiempo entre la primera y segunda fractura para realizar intervenciones dirigidas a reducir la incidencia de otras fracturas osteoporóticas, entre ellas la segunda FC (Berry SD, 2007).

Los factores que se han relacionado con la mortalidad tras FC son varios: edad, sexo masculino, patologías previas (sobre todo la demencia), la situación funcional

previa, la institucionalización y las complicaciones perioperatorias. Algunos trabajos asocian el sexo masculino, la demencia y la mala situación funcional previa, pero no la edad como marcadores de mal pronóstico (Pagés E, 1998). Otros trabajos no encuentran diferencias entre sexo y mortalidad después de controlar otros factores de riesgo (Myers AH, 1991 y Aharonoff GB, 1997). El sexo masculino es un dato de mal pronóstico con el doble de mortalidad respecto a la mujeres para algunos autores (Serra JA, 2002 y Alvarez-Nebreda ML, 2007). Nosotros no encontramos diferencias significativas en el sexo como factor pronóstico para la mortalidad con y este dato quizás pueda deberse al bajo número de eventos ya que tuvimos 28 casos de exitus durante el estudio (11,7%). La menor tasa de mortalidad al año respecto otras series puede explicarse porque los criterios de inclusión en el estudio ya excluían enfermos que tenían más posibilidades de mortalidad a corto plazo.

Desde el punto de vista de los parámetros antropométricos encontramos diferencias estadísticamente significativas en la mayor edad como factor relacionado. En este aspecto hay un consenso casi generalizado en la bibliografía, que considera que hay una mayor mortalidad debido al propio efecto de la edad avanzada sobre la patología orgánica y la situación funcional previa en cualquier persona.

En el análisis del peso, talla e IMC no encontramos diferencias respecto a la mortalidad, aunque muchos autores relacionan un bajo peso y un bajo IMC con una mayor mortalidad (Robbins J, 2007; Bass E, 2007; Albertsson DM, 2007). Nuevamente el bajo tamaño muestral por la exclusión de pacientes de mal pronóstico por comorbilidades importantes puede explicar esta ausencia de diferencias.

Respecto a los antecedentes encontramos que el haber sufrido una fractura osteoporótica previa tenía significación estadística positiva respecto a la supervivencia, lo que puede sugerir un mayor impacto de la debilidad asociada al envejecimiento que la de la baja DMO desde el punto de vista de la mortalidad o la existencia de mayores cuidados en pacientes con fractura clínica previa.

No encontramos ninguna relación directa entre la mortalidad y los valores densitométricos, lo cual coincide con la bibliografía donde se resalta únicamente la relación entre el riesgo aumentado de fractura osteoporótica y una DMO baja.

Desde el punto de vista analítico vimos como los niveles menores de albúmina se correlacionaban significativamente con una mayor mortalidad, así como unos niveles menores de T3T, los niveles más altos de creatinina y un menor aclaramiento de creatinina. Nuestros datos coinciden con los de otros estudios donde el nivel sérico bajo de albúmina sobre todo por debajo de 3 g/dl es un factor predictivo importante de mortalidad precoz y tardía tras una FC (Burness R, 1996; Koval JD 1999; Pioli G, 2007).

El nivel basal de creatinina como dato indirecto del funcionamiento renal es un factor predictivo importante sobre la mortalidad. Incluso hay autores que con niveles basales mayores de 1,7 mg/dl sostienen que es un factor predictivo de mayor importancia que la duración de la cirugía o el haber padecido previamente un infarto agudo de miocardio (Eiskjaer S, 1991). El factor predictivo de los niveles de creatinina sérica sobre la mortalidad y el riesgo de sufrir una FC es tanto mayor cuanto mayor sea este nivel, por lo tanto los pacientes en insuficiencia renal establecida, en tratamiento con diálisis son los pacientes que tienen un mayor riesgo en este sentido (Mittalhenkle A, 2004; Tierney GS, 1994). En nuestro estudio ningún paciente con insuficiencia renal severa finalizó el seguimiento, siendo el valor basal medio de creatinina de 1,0 mg/dl.

La relación de una TSH baja y el hipertiroidismo con el mayor riesgo de sufrir una FC es conocido (Wejda B, 1995; Bauer DC, 2001). Algunos autores lo relacionan incluso como factor de riesgo para una mortalidad precoz (Lindstedt G, 2002). Nosotros no encontramos diferencias en cuanto a mortalidad entre los niveles de TSH, pero si que los pacientes que tuvieron una T3T menor significativamente tuvieron una mortalidad mayor, siendo estos datos compatibles con el síndrome del eutiroido enfermo.

Desde el punto de vista funcional el tener una peor situación funcional basal se asocia a mayor mortalidad mientras que los pacientes que tuvieron los valores máximos en todos los parámetros funcionales tuvieron significativamente una mayor supervivencia. Estos datos coinciden con la mayoría de los trabajos que apoyan una relación directa entre una mala situación funcional previa con un riesgo aumentado de mortalidad tras una FC (Robbins J, 2007; Albertsson DM, 2007; Tosteson AN, 2007), aunque también existe algún trabajo que sostiene que la mortalidad se relaciona principalmente con la propia fractura y sus complicaciones y no con la situación funcional previa y las patologías preexistentes (Vestergaard P, 2007).

El papel del tratamiento farmacológico no solamente tiene importancia en la prevención secundaria de fracturas osteoporóticas sino también por su influencia en la mortalidad, especialmente significativo cuando el ácido zoledrónico intravenoso ha demostrado recientemente una reducción relativa del 28% en el riesgo de muerte en una población similar a la nuestra (Lyles KW, 2007). Aunque nosotros no hemos encontrado diferencias significativas en este sentido, es probable que un seguimiento a más largo plazo pudiera haber modificado los resultados.

Las molestias gastrointestinales son frecuentes en pacientes que han sufrido una FC y en pacientes operados. En los enfermos ancianos que han sufrido estas dos situaciones la alta prevalencia de este tipo de molestias puede deberse a los analgésicos y/o fármacos antiinflamatorios no esteroideos y/o uso de bifosfonatos (Shane E, 2002). A pesar de que se diseñó un algoritmo en previsión de casos con síntomas de difícil control con inhibidores de bomba de protones, lo cierto es que no se registró ningún caso en que fuese necesario. Solamente tuvimos dos casos de leves molestias digestivas en el grupo del ALN a los 6 meses que respondieron satisfactoriamente sin necesidad de suspensión del medicamento. La administración semanal en una sola dosis de 70 mgr en vez de la toma diaria de 10 mgr puede haber contribuido a esta baja incidencia de complicaciones gastrointestinales ya que la toma semanal mejora la tolerabilidad del tracto gastrointestinal superior (Schnitzer T, 2000). Tampoco se detectaron casos de hipo o hipercalcemia (calcio sérico menor de 8,5 o mayor de 10,4 mg/dl) a pesar de tener un algoritmo prediseñado en previsión de que se diera algún caso. El tratamiento fue, por lo tanto, bien tolerado.

V.4. CONSIDERACIONES FINALES

Las fracturas de cadera alcanzarán en el futuro próximo casi la categoría de pandemia con importantes consecuencias para la sociedad en términos de salud, por el aumento de la mortalidad y disminución de calidad de vida de las personas afectadas. Desde el punto de vista socioeconómico las consecuencias también serán importantes tanto a un nivel global como al particular de las personas afectadas y sus familias.

Los pacientes que han sufrido una fractura de cadera se encuentran en una situación de mayor riesgo ante la posibilidad de padecer otra fractura en la cadera contralateral por lo que por todas estas razones es necesario desarrollar estrategias de

prevención secundaria que minimicen el impacto de esta patología. En este sentido a lo largo del estudio hemos intentado demostrar la pertinencia de un tratamiento con alendronato en pacientes que han sufrido una fractura de cadera, como profilaxis de la aparición de otra fractura en la cadera contralateral.

A pesar de todo, este trabajo tiene varias limitaciones. Por un lado el no ser un estudio ciego y la alta tasa de pérdidas pudieron afectar a los resultados. En cualquier caso el análisis por intención de tratar de nuestro objetivo primario, es decir los cambios en la densidad mineral ósea confirmando el efecto positivo del alendronato muestra la fortaleza de los resultados, que por otro lado creemos que sería mayor, en caso de mayor tiempo de seguimiento más prolongado.

Hoy día, la ausencia de prevención secundaria en los Servicios de Cirugía Ortopédica y Traumatología al dar de alta a los pacientes fracturados de cadera es un hecho bastante frecuente. Nuestros resultados probablemente serían aún mejores si se comparasen con pacientes de este tipo que no reciben ningún tratamiento, puesto que los suplementos de calcio y vitamina D han mostrado eficacia antifractura en poblaciones ancianas deficientes de vitamina D, como es la nuestra.

VI. CONCLUSIONES

1. El tratamiento precoz con alendronato más calcio y vitamina D durante un año, en pacientes con fractura de cadera tratada quirúrgicamente, produce aumentos significativos de densidad mineral ósea de cadera total (2,57% y 4,01%), trocantérea (2,96% y 4,35%) e intertrocantérea (2,32% y 3,65%) en el análisis por intención de tratar y por protocolo respectivamente, comparado con los pacientes que solo reciben calcio y vitamina D.
2. El tratamiento precoz con alendronato más calcio y vitamina D durante un año, en pacientes con fractura de cadera tratada quirúrgicamente, produce una reducción del remodelado óseo que se detecta por reducciones significativas de osteocalcina y telopéptidos carboxiterminales del colágeno tipo I del 44,5% y 40,34% respectivamente, en relación con los pacientes que solo reciben calcio y vitamina D.
3. El tratamiento precoz con alendronato más calcio y vitamina D durante un año, en pacientes con fractura de cadera tratada quirúrgicamente produce aumentos no significativos de densidad mineral ósea a nivel de columna lumbar comparado con pacientes que solo reciben calcio y vitamina D.
4. El tratamiento precoz con alendronato más calcio y vitamina D durante un año, en pacientes con fractura de cadera tratada quirúrgicamente se asocia a una mejor situación funcional comparado con pacientes que solo reciben calcio y vitamina D, aunque estas diferencias no fueron significativas.
5. El tratamiento con alendronato en pacientes con fractura de cadera tratada quirúrgicamente fue bien tolerado.
6. Los dos grupos de tratamiento fueron comparables en todo momento en todos los parámetros estudiados; tanto a nivel de características basales, como en el seguimiento y en la tasa de abandonos.

7. La población de pacientes con fractura de cadera estudiados en nuestro Centro, se ha caracterizado por tener una prevalencia de osteoporosis del 61% y 46% en cadera total y columna lumbar respectivamente, así como una prevalencia de osteopenia del 35% y 36% en cadera total y columna lumbar respectivamente.
8. La prevalencia en nuestro estudio de déficit de vitamina D (menor de 12 ng/ml en el 55,8% y menor de 30 ng/ml en el 91,5%) fue muy elevada, lo que hace recomendable el desarrollo de estrategias para su corrección en estos pacientes.
9. La mortalidad en el primer año en nuestra serie fue del 11,7%. Las variables que encontramos asociadas a este evento fueron la mayor edad, no haber sufrido otra fractura osteoporótica previa, el deterioro de la función renal y menores niveles de hormonas tiroideas y albúmina.

ANEXO I

CUADERNO ELECTRONICO DE RECOGIDA DE DATOS. BASE ACCESS

Pacientes

PRIMERA REVISIÓN (INGRESO)

N° de la historia clínica:

Nombre: Apellidos: Teléfono:

Edad: Peso (Kg): Talla (cm):

Fecha próxima visita: Excluido: Motivo exclusión:

Historia previa de fx baja energía después de los 50 años: Fxs osteoporóticas en familiares 1° grado:

Tipo de fractura de cadera: AP de Tabaquismo:

Intervención: Fecha: Tipo cirugía:

Cirujano: Sección:

Valoración funcional

Dolor: Marcha: Movilidad: TOTAL:

Consentimiento informado:

Marcadores Bioquímicos: DXA basal (cadera contralateral a fx):

Rx Pelvis: Complicaciones en el implante: Descripción:

Situación Basal (Valoración funcional)

Grado de independencia: Comentario:

Registro: 14 239 de 242

Tratamientos

SEGUNDA REVISIÓN (6 MESES)

N° de la historia clínica: Fecha de revisión (dd/mm/yyyy): Tercera visita

Nombre: Apellidos: Teléfono: Primera Visita

[Marcadores Bioquímicos](#)

Valoración funcional

Dolor	<input type="text" value="5"/>	TOTAL: <input type="text" value="14"/>
Marcha	<input type="text" value="4"/>	
Movilidad	<input type="text" value="5"/>	

Efectos adversos al tratamiento:

Comentarios:

Nuevo Paciente Salir

Datos_Densitometricos

TERCERA REVISIÓN (12 MESES)

N° de la historia clínica: Fecha de revisión (dd/mm/yyyy): Nuevo Paciente

Nombre: Apellidos: Teléfono: Segunda visita

[Marcadores Bioquímicos](#)

Valoración funcional

Dolor	<input type="text" value="5"/>	TOTAL: <input type="text" value="13"/>
Marcha	<input type="text" value="3"/>	
Movilidad	<input type="text" value="5"/>	

[DXA basal \(cadera contralateral a fx\)](#)

Rx pelvis

Complicaciones en el implante:

Comentarios:

Efectos adversos al tratamiento:

Comentarios:

Marcadores_Bioquímicos

n_Hist

	Ingreso	6 meses	12 meses
Hematoquímica	1	1	1
T3	61	92	88
T4L	1.4	1	0.9
TSH	1.6	2.9	4.6
Ca	9.1	8.8	8.5
P	3.6	3.7	3.5
EEF	2	2	2
Albúmina	2.91	3.76	3.56
Creatinina	1.82	2.1	1.35
Otros			0
250H	20.49	15.03	16.1
FAO	13.9	7.89	13.13
BGP	20.5	11.82	22
PTH	32.83	109.46	195
B-CTX	1.37	1.15	1.14

Aceptar

Densitometria

n_Historia

	BASAL			FINAL			INCREMENTO
	gr	T	Z	gr	T	Z	
Cuello fémur	0,494	-3,2	-1,1	0,401	-4	-1,9	-18,8
Trocanter	0,506	-1,9	-0,3	0,403	-3	-1,3	-20,4
Intertrocanterea	0,589	-3,3	-1,7	0,458	-4,1	-2,5	-0,2
Cadera total	0,542	-3,3	-1,4	0,429	-4,2	-2,3	-0,1
L2-L4	0,698	-3,2	-0,7	0,724	-2,9	-0,4	0,0

Fecha DXA basal

Fecha DXA final

Aceptar

VIII. BIBLIOGRAFÍA

AACE Osteoporosis guidelines. *Endocr Pract* 2003; 9: 544-563

Adami S, Prizzi R, Colapietro F. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *Calcif Tissue Int* 2001; 69: 239-241.

Adami S, Isaia G, Luisetto G, Minisola S, Sinigaglia L, Gentilella R, Agnusdei D, Iori N, Nuti R. ICARO Study Group. 2006 Fracture incidence and characterization in patients on osteoporosis treatment: the ICARO study. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 1565-1570.

Aharonoff GB, Koval KJ, Skovron ML, Zuckerman JD. Hip fractures in the elderly: predictors of one year mortality. *J Orthop Trauma* 1997; 11: 162-165.

Albertsson DM, Mellström D, Petersson C, Eggertsen R. Validation of a 4-item score predicting hip fracture and mortality risk among elderly women. *Ann Fam Med* 2007; 5: 48-56.

Alvarez-Nebreda ML, Jiménez AB, Rodríguez P, Serra JA. Epidemiology of hip fracture in the elderly in Spain. *Bone* 2008; 42: 278-285.

Ammann P, Rizzoli R. Bone strength and its determinants. *Osteoporosis Int* 2003; 14 (suppl 3): 13-18.

Arboleda LR, Castro MA, Bartolome E, Gervas L, Vega R. Epidemiología de la fractura osteoporótica de cadera en la provincia de Palencia. *Rev Clin Esp* 1997; 197:611-617.

Aubin JE, Bonnellye E. Osteoprotegerin and its ligand: A new paradigm for regulation of osteoclastogenesis and bone resorption. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 905-913.

Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell DL. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3: 1-9.

Bacon WE, Maggi S, Looker A, Harris T, Nair CR, Giaconi J, Honkanen R, Ho SC, Peffers KA, Torring O, Gass R, Gonzalez N. International comparison of hip fracture rates in 1988-89. *Osteoporosis Int* 1996; 6: 69-75.

Badía X, Díez-Pérez A, Alvarez-Sanz C, Díaz-López B, Díaz-Curiel M, Guillén F, González-Macías J. Spanish GRECO Study Group. Measuring quality of women with vertebral fractures due to osteoporosis: a comparison of the OQLQ and QUALEFFO. *Qual Life Res* 2001; 10: 307-317.

Baron R. General principles of bone biology. En: Favus MJ (ed). Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Washington D.C.: American Society for Bone and Mineral Research 2003; 1-8.

Bass E, French DD, Bradham DD, Rubenstein LZ. Risk-adjusted mortality rates of elderly veterans with hip fractures. *Ann Epidemiol* 2007; 17: 514-519.

Baudoin C, Fardellone, P, Sebert, JC. Effect of sex and age on the ratio of cervical to trochanteric hip fracture. *Acta Orthop Scand* 1993; 64: 647-653.

Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL, Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med* 2001; 134: 561-568.

Bauer DC, Black DM, Garnero P, Hochberg M, Ott S, Orloff J, Thompson DE, Ewing SK, Delmas PD. Fracture Intervention Trial Group. Change in bone turnover and hip, non-spine and vertebral fracture in alendronate-treated women: the fracture intervention trial. *J Bone Min Res* 2004; 19: 1250-1258.

Benetos IS, Babis GC, Zoubos VB, Soucacos PN. Factors affecting the risk of hip fractures. *Injury* 2007; 38: 735-744.

Berry SD, Samelson EJ, Hannan MT, McLean RR, Lu M, Cupples LA, Shaffer ML, Beiser AL, Kelly-Hayes M, Kiel DP. Second Hip Fracture in Older Men and Women. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1971-1976.

Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, Wong JB. Effect of vitamin D on falls. A meta-analysis. *JAMA* 2004; 291: 1999–2006.

Bischof-Ferrari HA, Willett WA, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293: 2257–2264.

Bischof-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WA, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 18–28.

Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, Burckhardt P, Li R, Spiegelman D, Specker B, Orav JE, Wong JB, Staehelin HB, O'Reilly E, Kiel DP, Willett WC. Calcium intake and hip fracture

risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2007; 86: 1579-1580.

Black DM, Cummings SR, Genant HK, Newitt MC, Palermo L, Browner S. Axial bone mineral density predicts fractures in older women. *J Bone Mineral Res* 1991; 6 (suppl 1): S300.

Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996; 348: 1535-1541.

Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, Nevitt MC, Suryawanshi S y Cummings SR. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4118-4124. Errata corregida en: *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 938.

Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, Satterfield S, Wallace RB, Bauer DC, Palermo L, Wehren LE, Lombardi A, Santora AC, Cummings SR; FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA*. 2006; 296: 2927-2938.

Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007; 356: 1809-1822.

Bone HG, Adami S, Rizzoli R, Favus M, Ross PD, Santora A, Prahalada S, Daifotis A, Orloff J, Yates J. Weekly administration of Alendronate. Rationale and Plan for Clinical Assessment. *Clin Ther* 2000; 22: 15-28.

Bone HG, Greenspan SL, McKeever, Bell N, Davidson M, Downs RW, Emkey R, Meunier PJ, Miller SS, Mulloy AL, Recker RR, Weiss SR, Heyden N, Musliner T, Suryawanshi S, Yates AJ, Lombardi A. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 720-726.

Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, Rodriguez-Portales JA, Downs RW, Gupta J, Santora AC, Liberman UA; Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350: 1189-1199.

Bonnick SL, Johnston CC Jr, Kleerekoper M, Lindsay R, Miller P, Sherwood L, Siris E Importance of precision in bone density measurements *J Clin Densitom.* 2001; 4: 105-110.

Bonjour JP, Theinz G, Buchs B, Slosman D, Clavien H, Sizonenko PC, Rizzoli R. Longitudinal monitoring of bone mass accumulation during adolescence: evidence for a dramatic slow down at both lumbar and femoral levels in female subjects after 16 years. *J Bone Min Res* 1991; 6 (Suppl 1): S216 [abstract].

Boonen S, Laan RF, Barton IP, Watts NB. Effect of osteoporosis treatments on risk of non-vertebral fractures: review and meta-analysis of intention-to-treat studies. *Osteoporosis Int* 2005; 16: 1291-1298.

Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1415-1423.

Bouée S, Lafuma A, Fagnani F, Meunier PJ, Reginster JY. Estimation of direct unit costs associated with non-vertebral osteoporotic fractures in five European countries. *Rheumatol Int* 2006; 26: 1063-1072.

Boyce BF, Adamson B, Gallacher S, Byars J, Boyle IT. Efecto de los corticoides sobre el hueso. En: Cannata JB (ed). *Actualizaciones en metabolismo óseo*. Madrid: Jarpyo Editores 1992; 153-157

Braga de Castro Machado A, Hannon R, Eastell R. Monitoring ALN therapy for osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1999;14: 602-608.

Brown DL, Robbins R. Developments in the therapeutic applications of bisphosphonates. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 651-660.

Browner WS, Pressman AR, Newitt MC, Cummings SR. Mortality following fractures in older women. The study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1521-1525.

Buckhardt P. Ingesta de calcio y pico de masa ósea. En: Cannata JB (ed). Actualizaciones en metabolismo óseo. Madrid: Jarpyo Editores 1992; 23-25.

Burness R, Horne G, Purdie G. Albumine levels and mortality in patients with hip fracture. N Z Med J 1996; 109: 56-57.

Campodarve I, Díez A: Tipos clínicos de osteoporosis. En: Díez Pérez A (ed). Osteoporosis. Barcelona: Sandoz Pharma SAE 1992; 37-51.

Candau E, De la Fuente B, Pozo A, Alvarez JI, Nieto C. Epidemiología de las fracturas de cadera en la provincia de Valladolid en 1991. Rev Esp Enf Met Os 1993; 2: 73-74.

Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, La-Croix AZ, LeBoff M, Lewis CE, McGowan J, Neuner J, Pettinger M, Stefanick ML, Wactawski-Wende J, Watts NB; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. JAMA 2003; 290: 1729-1738.

Consensus Development Conference on Osteoporosis. Hong Kong, April 1-2, 1993. Am J Med 1993; 95: 1S-78S.

Colon-Emeric CS; Sloane R; Hawkes WG, Magaziner J, Zimmerman SI, Pieper CF, Lyles KW. The risk of subsequent fractures in community-dwelling men and male veterans with hip fracture. Am J Med 2000; 109: 324-326.

Colon-Emeric C, Kuchibhatla M, Pieper C, Hawkes W, Fredman L, Magaziner J, Zimmerman S, Lyles KW. The contribution of hip fracture to risk of subsequent fractures: data from two longitudinal studies. Osteoporos Int. 2003; 14: 879-883.

Cooper C, Campion G, Melton LJ. Hip fractures in the elderly: a worldwide projection. Osteopor Int 1992; 2: 285-289.

Cranney A, Guyatt G, Krolicki N, Welch V, Griffith L, Adachi JD, Shea B, Tugwell P, Wells G; Osteoporosis Research Advisory Group (ORAG). A meta-analysis of etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int. 2001;12: 140-51.

Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. Endocr Rev. 2002 ;23:570-8.

Cummings SR, Black DM, Newitt MC, Browner WS, Cauley JA, Genant Hk, Mascioli SR, Scott JC, Seeley DG, Steiger P. Appendicular bone density and age predict hip fracture in women. JAMA 1990; 263: 665-668.

Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. New Engl J Med 1995; 332: 767-773.

Cummings SR, Browner WS, Bauer D, Stone K, Ensrud K, Jamal S, Ettinger B for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. N Engl J Med 1998; 339:733-738.

Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, Palermo L, Prineas R, Rubin SM, Scott JC, Vogt T, Wallace R, Yates AJ, LaCroix AZ. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: Results from the Fracture Intervention Trial. JAMA 1998; 280: 2077-2082.

Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of densitometry: Scientific Review. JAMA 2002; 288: 1889-1997.

Cummings SR, Bilezikian JP, Christiansen C, Eastell R, Ettinger B, Delmás P. The effects of tibolone in older women: results of the LIFT trial. 34th European Symposium on Calcified Tissues. 5-9 Mayo, 2007; Copenhagen, Dinamarca.

Chapman MW. Fractures of the hip and the proximal femur. En: Chapman MW (ed). Chapman's Orthopaedic Surgery. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 617-670.

Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, Delmas PD, Meunier PJ. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. New Engl J Med 1992; 327: 1637-1642.

Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. BMJ 1994; 308: 1081-1082.

Chesnut III CH , Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, Kiel D, LeBoff M, Maricic M, Miller P, Moniz C, Peacock M, Richardson P, Watts N, Baylink D. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. Am J Med 2000; 109: 267-276.

Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, Felsenberg D, Huss H, Gilbride J, Schimmer RC, Delmas PD; Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE). Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19:1 241-1249.

Christenson R. Biochemical markers of bone metabolism: An overview. *Clin Biochem* 1997; 10: 573-593.

Christgau S, Bitsch-Jensen O, Hanover N, Gamwell E, Qvist P, Alexandersen P, Bang D. Serum crosslaps for monitoring the response in individuals undergoing antiresorptive therapy. *Bone* 2000; 26: 505-511.

Damany OS, Parker MJ, Chojnowski A. Complications after intracapsular hip fractures in young adults. A meta-analysis of 18 published studies involving 564 fractures. *Injury* 2005; 36: 131-141.

Davies KM, Heaney RP, Recker RR, Barger-Lux MJ, Lappe JM. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001 Jun; 25:874-879.

Davis JC, Ashe MC, Guy P, Khan KM. Undertreatment after hip fracture: a retrospective study of osteoporosis overlooked. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 1019-1020.

Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005; 16: 713-716.

Delmas PD. Clinical use of selective estrogen receptor modulators and other estrogen analogs. En: Favus MJ (ed). *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Washington D.C.: American Society for Bone and Mineral Research 2003: 331-336.

Delmas PD, Genant HK, Crans GG, Stock JL, Wong M, Siris E, Adachi JD. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone* 2003; 33: 522-532.

Deftos LJ. Calcitonin. En: Favus MJ (ed). *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Washington D.C.: American Society for Bone and Mineral Research 2003; 137-141.

De la Piedra C, Rapado A. Nuevos marcadores de resorción ósea. *Rev Esp Enf Metab Oseas* 1994; 3: 58-64.

De la Piedra C, Rapado A. Nuevos marcadores de formación ósea. Rev Esp Enf Metab Oseas 1994; 3: 166-170.

Diamond T, Smerdely P, Kormas N, Sekel R, Vu T, Day P. Hip fracture in elderly men: The importance of subclinical vitamin D deficiency and hypogonadism. Med J Aust 1998; 169: 138-141.

Díaz-Curiel M. Prevalencia de la osteoporosis densitométrica en la población española. En: Díaz-Curiel M, Díez-Pérez A, Gómez Alonso C (ed). Nuevas fronteras en el estudio de la densidad mineral ósea en la población española. Madrid: EDIMSA, 1996: 105-112.

Díaz-Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez-Cano R, Rapado A, Alvarez Sanz C. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. Med Clin 2001; 116: 86-88.

Donaldson LJ, Cook A, Thomson RG. Incidence of fractures in a geographically defined population. J Epidemiol Community Health 1990, 44: 241-245.

Drake III AJ, Brietzke SA, Aprill BS, Shakir KM. Effect of alendronate treatment on bone mineral density in male patients with osteoporosis. Endocr Pract. 1999; 5:184-190.

Ebeling PR, Akesson K. Biochemical markers and osteoporosis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2001;15: 385-400.

Eichoff JA, Olczyk L, Gallaher JC, De Jong S. Influence of isotonic, isometric and isokinetic muscle strength on bone mineral density of the spine and femur in young women. Bone Miner 1993; 20: 201-209.

Eiskjaer S, Ostgard SE. Risk factors influencing mortality after bipolar hemiarthroplasty in the treatment of fracture of the femoral neck. Clin Orthop Relat Res 1991; 270: 295-300.

Elffors J, Allander E, Kanis JA, Gullberg B, Johnell O, Dequeker J, Dilsen G, Gennari C, Lopes Vaz AA, Lyritis G, Mazzuoli GF, Miravet L, Passeri M, Perez Cano R, Rapado A, Ribot C. The variable incidence of hip fractures in Southern Europe: the MEDOS study. Osteoporos Int 1994; 4: 53-263

Elliot CA, Price VH, Wallace WA. The predictive value of radial and hip fracture for further fracture risk in Nottingham. Christiansen C, Overgaard K (eds.) Osteoporosis 1990. Osteopress ApS, Copenhagen, Denmark: 216-217.

Emkey R, Delmas PD, Goemaere S, Liberman UA, Poubelle PE, Daifotis AG, Verbruggen N, Lombardi A, Czachur M. Changes in bone mineral density following discontinuation or continuation of alendronate therapy in glucocorticoid-treated patients: a retrospective, observational study. *Arthritis Rheum.* 2003; 48:1102-1108

Eriksen EF. Normal and pathological remodeling of human trabecular bone: three dimensional reconstruction of the remodeling sequence in normals and in metabolic bone disease. *Endocr Rev* 1986; 7: 379-408.

Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Glüer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA.* 1999;282: 637-645. Errata corregida en: *JAMA* 1999; 282: 2124.

Felsenberg D, Silman Aj, Lunt M, Armbrecht G, Ismail AA, Finn JD. Incidence of vertebral fracture in europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res* 2002; 17: 716-24.

Fisher JE, Rogers MJ, Halasy JM, Luckman SP, Hughes DE, Masarachia PJ, Wesolowski G, Russell RG, Rodan GA, Reszka AA. Alendronate mechanism of action: geranylgeraniol, an intermediate in the mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption, and kinase activation in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:133-8.

Fladeliuss C, Johnson AH, Cloos P, Bonde M, Qvist P. Characterization of urinary degradation products derived from type I collagen. *J Biol Chem* 1997; 272: 9755-9763.

Fogelman I, Ribot C, Smith R, Ethgen D, Sod E, Reginster JY. Risedronate reverses bone loss in postmenopausal women with low bone mass: results from a multinational, double-blind, placebo-controlled trial. BMD-MN Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85: 1895-1900.

Frandsen PA, Kruse T. Hip fractures in the county of Funen, Denmark: implications of demographic aging and changes in incidence rates. *Acta Orthop Scand* 1983; 54: 681-686.

Frith JC, Monkkonen J, Auriola S, Monkkonen H, Rogers MJ. The molecular mechanism of action of the antiresorptive and anti-inflammatory drug clodronate: evidence for the formation in vivo of a metabolite that inhibits bone resorption and causes osteoclast and macrophage apoptosis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2201-10.

Gallagher JC. Changes with age in spine and radial density in normal and osteoporotic subjects. *J Bone Min Res* 1991; 6 (suppl): 321 [abstract].

Gallagher JC. Effect of estrogen in bone. En: Favus MJ (ed). *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Washington D.C.: American Society for Bone and Mineral Research 2003: 327-330.

García-Pérez MA, Moreno-Mercer J, Cano A. Marcadores bioquímicos de remodelado óseo: aspectos descriptivos. *Prog Obstet ginecol* 2002; 45: 332-343.

Gärdsell P, Johnell O, Nilsson BE. The predictive value of bone loss for fragility fractures in women: a longitudinal study over 15 years. *Calcif Tissue Int* 1991; 49: 90-94.

Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Muller C, Cormier C, Breart G, Meunier PJ, Delmas PD. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women. The EPIDOS Prospective Study. *J Bone Min Res* 1996; 11: 1531-1538.

Genant HK, Vogler JB, Block JE. Radiology of osteoporosis. In: Riggs BL, Melton LJ (ed). *Osteoporosis: etiology, diagnosis and management*. New York, Raven Press 1988; 181-220.

Gerdhem P, Ringsberg KAM, Obrant KJ, Akesson K. Association between 25-hydroxyvitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the prospective population-based OPRA study of elderly women. *Osteoporos Int* 2005;16: 1425–1431.

Geusens P, Dequeker J, Verstraeten A, Nijs J. Age, sex and menopaused-related changes of vertebral and peripheral bone: population study using dual and single photon absorptiometry and radiogrammetry. *J Nucl Med* 1986; 27: 1540-1549.

Gilsanz V, Roe TF, Mora S, Boechat MI, Goodan WG. Racial differences in vertebral bone density develop during puberty. *J Bone Min Res* 1991; 6(Supp): S215 [abstract].

Glüer CC, Blake G, Lu Y, Blunt BA, Jergas M, Genant HK. Accurate assessment of precision errors: how to measure the reproducibility of bone densitometry techniques. *Osteoporosis Int* 1995; 5: 262-270.

Gómez de Tejada MJ, Sosa M. El diagnóstico de la osteoporosis. *Medinice* 2006; 9 extr.1: 19-26.

González J, Martínez D, Carachuela MA, González Pérez, Gines Martínez F, Gala M, Quesada J Manuel. Estudio epidemiológico de las fracturas de cadera en la provincia de Córdoba. *Rev Esp Reumatol* 1995; 22: 10-16.

Gordon MS, Gordon MB. Response of bone mineral density to once-weekly administration of risedronate. *Endocr Pract* 2002; 8: 202-207.

Gotfredssen A, Borg J, Nilas L, Tjellesen L, Christiansen C. Representativity of regional to total bone mineral in healthy subjects and anticonvulsive treated epileptic patients. Measurements by single and dual photon absorptiometry. *Eur J Clin Invest* 1987; 16: 198-203.

Greenspan SL, Parker RA, Ferguson I, Rosen HN, Maitland-Ramsey I, Karpf DB. Early changes in biochemical markers of bone turnover predict the long-term response to alendronate therapy in representative elderly women: a randomized clinical trial. *J Bone Mineral Research* 1998; 13: 1431-1438.

Greenspan SL, Schneider DL, McClung MR, Miller PD, Schnitzer TJ, Bonin R, Smith ME, DeLucca P, Gormley GJ, Melton ME. Alendronate improves bone mineral density in elderly women with osteoporosis residing in longterm care facilities. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2002; 136: 742-746.

Greenspan SL, Emkey RD, Bone HG, Weiss SR, Bell NH, Downs RW, McKeever C, Miller SS, Davidson M, Bolognese MA, Mulloy AL, Heyden N, Wu M, Kaur A, Lombardi A. Significant differential effects of alendronate, estrogen, or combination therapy on the rate of bone loss after discontinuation of treatment of postmenopausal osteoporosis. A randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2002; 137: 875-883

Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, Hanley DA, Lindsay R, Zanchetta JR, Blosch CM, Mathisen AL, Morris SA, Marriott TB; I; Treatment of Osteoporosis with Parathyroid Hormone Study Group. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 326-339.

Grimstrom SK, Morrison K, Harder JA, Hanley DA. Bone mineral density and calcium intake in children during puberty. En: Burckhardt P, Heaney RP (ed). *Nutritional aspects of osteoporosis*. Serno Symposia: Raven press 1991; 85: 77-90.

Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int* 1997; 7: 407-413.

Gunnes M, Mellstrom D, Johnell O. 1998 how well can a previous fracture indicate a new fracture?. A questionnaire study of 29802 postmenopausal women. *Acta Orthop Scand* 1998; 69: 508-512.

Haentjens P, Autier P, Barette M, Boonen S; Belgian Hip Fracture Study Group. The economic cost of hip fractures among elderly women. A one-year, prospective, observational cohort study with matched-pair analysis. Belgian Hip Fracture Study Group. *J Bone Joint Surg (Am)* 2001; 83A: 493-500.

Hans D, Downs Jr. RW, Duboeuf F, Greenspan S, Jankowski LG, Kiebzak GM, Petak SM. Skeletal Sites for Osteoporosis Diagnosis: The 2005 ISCD Official Positions. *Journal of Clinical Densitometry* 2006; 9: 15-21.

Harper WM, Barnes MR, Gregg PJ. Femoral head blood flow in femoral neck fractures. An analysis using intra-osseous pressure measurement. *J Bone Joint Surg (Br)* 1991; 73B: 73-75.

Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut III CH, Brown J, Eriksen EF, Hoesly MS, Axelrod DW, Miller PD. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA*. 1999; 282: 1344-1352.

Hawkins F, Prieto S. The clinical applications of bone densitometry. *Rev Clin Esp* 1993; 193: 503-508.

Hawkins F, Jodar E. Bases moleculares del mecanismo de acción de los bifosfonatos. *Rev Esp Enf Met Os* 2000; 9: 169-71.

Herrera A, Martínez AA, Ferrández L, Gil E, Moreno A. Epidemiology of osteoporotic hip fracture in Spain. *International Orthopaedics (SICOT)* 2006; 30: 11-14.

Hernández JS, Ferrández L, Devesa F, De N L, Ceinos M. Incidencia y costes económicos de las fracturas de fémur asociadas a la osteoporosis en Salamanca. *Rev Esp Enf Os Metab Min* 1992; 1(supl.A) 37.

Hiroi-Furuya E, Kameda T, Hiura K, Mano H, Miyazawa K, Nakamaru Y, Watanabe-Mano M, Okuda N, Shimada J, Yamamoto Y, Hakeda Y, Kumegawa M. Etidronate (EHDP) inhibits osteoclastic-bone resorption, promotes apoptosis and disrupts actin rings in isolate-mature osteoclasts. *Calcif Tissue Int* 1999; 64: 219-23.

Ho YV, Frauman AG, Thomson W, Seeman E. Effects of alendronate on bone density in men with primary and secondary osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000; 11: 98-101.

Holick MF. Vitamin D deficiency. Review article. *N Engl J Med*. 2007; 357: 266-281.

Hooven F, Gehlbach SH, Pekow P, Bertone E, Benjamin E. Follow-up treatment for osteoporosis after fracture. *Osteoporos Int* 2005; 16: 296-301.

Honkanen R, Tuppurainen M, Kroger H, Alhava E, Puntila E. Associations of early postmenopausal fractures with subsequent fractures by sites and mechanism of fractures. *Calcif Tissue Int* 1997; 60: 327-331.

Hughes DE, Mian M, Guiland-Cumming DF, Russell RG. The cellular mechanism of action of bisphosphonates. *Drugs Exp Clin Res* 1991; 17:109-14.

Hui SI, Slemenda CW, Johnston C. Baseline measurements of bone mass predicts fracture in white women. *Ann Intern Med* 1989; 111: 355-361.

Hundrup YA, Hoidrup S, Ekholm O, Davidsen H, Obel EB. Risk of low-energy hip, wrist and upper arm fractures among current and previous users of hormone replacement therapy: the danish nurse cohort study. *Eur J epidemiol.* 2004; 19: 1089-1095.

Huybrechts KF, Ishak KJ, Caro JJ. 2006 Assessment of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population. *Bone* 2006; 38: 922-928.

IOF World Congreso of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2006; 17: 950-964.

Jódar E. Osteoporosis en el varón. *Fisiopatología, prevención y tratamiento.* *Endocrinol Nutr* 2007; 54: 102-108.

Johnell O, Gullberg B, Kanis J, Allander E, Elffors L, Dequeker J, Dilsen G, Gennari C, Lopes Vaz A, Lyritis G. Risk factors for hip fracture in European women: the MEDOS study. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1802-1815.

Johnell O, Scheele WH, Lu Y, Reginster JY, Need AG, Seeman E. Additive effects of raloxifene and alendronate on bone density and biochemical markers of bone remodeling in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 985-992.

Kane RL, Chen Q, Finch M, Blewett L, Burns R, Moskowitz M. Functional outcomes of posthospital care for stroke and hip fracture patients under medicare. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 1525-1533.

Kanis J, Johnell O, Gullberg B, Allander E, Elffors L, Ranstam J, Dequeker J, Dilsen G, Gennari C, Vaz AL, Lyritis G, Mazzuoli G, Miravet L, Passeri M, Perez Cano R, Rapado A, Ribot C. Risk factors for hip fracture in men from Southern Europe: the MEDOS study. *Osteoporos Int* 1999; 9: 45-54.

Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Min Res* 1994; 9: 1137-1141.

Kanis JA, Glüer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporos Int* 2000; 11: 192-202.

Kannus P, Parkkari J, Sievanen H, Heinonen A, Vuori I, Jarvinen M. Epidemiology of hip fractures. *Bone* 1996; 18: S57-63.

Karaeminogullari O, Demirors H, Atabek M, Tuncay C, Tandogan R, Ozalay M. Avascular necrosis and nonunion after osteosynthesis of femoral neck fractures: effect of fracture displacement and time to surgery. *Adv Ther* 2004; 21: 335-342.

Karlsson M, Nilsson JA, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Johnell O, Obrant KJ. Changes of bone mineral mass and soft tissue composition after hip fracture. *Bone*. 1996; 18: 19-22.

Kiebzak GM, Beinart GA, Perser K, Ambrose CG, Siff SJ, Heggeness MH. Undertreatment of osteoporosis in men with hip fracture. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2217-2222.

Kiel DP, Felson DT, Anderson JJ, Wilson PW, Moskowitz MA. Hip fracture and the use of estrogens in postmenopausal women. *New Engl J Med* 1987; 317: 1169-1174.

Kim SW, Park DJ, Park KS, Kim SY, Cho BY, Lee HK, Shin CS. Early changes in biochemical markers of bone turnover predict bone mineral density response to antiresorptive therapy in Korean postmenopausal women with osteoporosis. *Endocrine Journal* 2005; 52: 667-674.

Klozuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abott III TA, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 721-739.

Koval KJ, Friend KD, Aharonoff GB, Zuckerman JD. Weight bearing after hip fracture: a prospective series of 596 geriatric hip fracture patients. *J Orthop Trauma* 1996; 10: 526-530.

Koval KJ, Maurer SG, Su ET, Aharonoff GB, Zuckerman JD. The effects of nutritional status on outcome after hip fracture. *J Orthop Trauma* 1999; 13: 164-169.

Krabbe S, Christiansen C, Rodbro P, Transbol I. Effect of puberty on rates of bone growth and mineralisation: with observations in male delayed puberty. *Arch Dis Child* 1979; 54: 950-953.

Krogër H, Lunt M, Reeve J, Dequeker J, Adams JE, Birkenhager JC, Diaz Curiel M, Falsenberg D, Hyldstrup L, Kotzki P, Laval-Jeantet A, Lips P, Louis O, Perez Cano R, Reiners C, Ribot C, Ruegsegger P, Schneider P, Braillon P, Pearson J. Bone Density Reduction in Various Measurement Sites in Men and Women with Osteoporotic Fractures of Spine and Hip: The European Quantitation of Osteoporosis Study. *Calcif Tissue Int* 1999; 64: 191-199.

Kyle RF. Operative technique of fixation for femoral neck fractures in young adults. *Techniques Orthopaedics* 1986; 1: 33-38.

Lautitzen JB, Schwartz P, McNair P, Lund B, Transbol I. Radial and humeral fractures as predictors of subsequent hip, radial or humeral fractures in women and their seasonal variations. *Osteoporos Int* 1993; 3: 133-137.

Lenchik L, Kiebzak GM, Blunt BA. What is the role of serial bone mineral density measurements in patient management?. *J Clin Densitom* 2002; 5(Supp): S-29-S38.

Lewiecki EM, Watts NB, McLung MR, Petak SM, Bachrach LK, Shepherd JA, Downs RW. International Society for Clinical Densitometry. Official Positions of the International Society for Bone and Mineral research. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3651-3655.

Liberman UA, Weiss SR, Bröll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, Rodriguez-Portales J, Downs RW Jr, Dequeker J, Favus M. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1437-1443.

Lindstedt G, Nyström E. Increased risk of bone fragility related fractures in TSH-suppressive thyroxine treatment. *Lakartidningen* 2002; 99: 2844-2855.

Löfman O, Berglund K, Larsson L, Toss G. Changes in hip fracture epidemiology: redistribution between ages, genders and fracture types. *Osteoporos Int* 2002;13: 18-25.

Lönnroos E, Kautiainen H, Karppi P, Hartikainen S, Kiviranta I, Sulkava R. Incidence of second hip fractures. A population-based study. *Osteoporos Int* 2007; 18:1279-85.

Looker AC, Whaner HW, Dunn WL, Calvo MS, Harris TB, Heyse SP. Proximal femur bone mineral levels on US adults. *Osteoporosis Int* 1995; 5: 389-409.

Looker AC, Orwoll Es, Johnston CC, Lindsay RL, Wahner Hw, Dunn WL. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Min Res* 1997; 12: 1761-1787.

Looker AC, Mussolino ME. Serum 25-Hydroxyvitamin D hip fracture risk in older U.S. white adults. *J Bone Min Res* 2008; 23: 143-150.

Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: Pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990; 1992: 352-364.

Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, Hyldstrup L, Recknor C, Nordsletten L, Moore KA, Lavecchia C, Zhang J, Mesenbrink P, Hodgson PK, Abrams K, Orloff JJ, Horowitz Z, Eriksen EF, Boonen S; HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*. 2007; 357: 1799-1809.

Magnusson HI, Lindén C, Obrant KJ, Johnell O, Karlsson MK. _Bone mass changes in weight-loaded and unloaded skeletal regions following a fracture of the hip. *Calcif Tissue Int*. 2001; 69: 78-83.

Maldegue B, Malghem J, de Deuxchaisnes C. Radiologic aspects of glucocorticoid-induced bone disease. *Adv exp Med Biol* 1984; 171: 155-190.

Manninger J, Kazar K, Fekete G, Kefete K, Frenyo S, Gyarfás F, Salacz T, Varga A. Significance of urgent (within 6 hours) internal fixation in the management of fractures of the neck of the femur. *Injury* 1989; 20: 101-105.

Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000; 21: 115-137.

Manzarbeitia J. Las fracturas de cadera suponen un coste de 25.000 millones de euros al año en la UE. *Revista española de economía de la salud* 2005; 4: 216-217.

Marín F, González-Macías J, Moya R, Onrubia C, Cancelo C, Álvarez S. Incidencia de fractura no vertebral por fragilidad en una cohorte de 5.201 mujeres de 65 años o más durante 3 años de seguimiento. *Med Clin (Barc)*. 2006; 127: 401-404.

Matkovic V. Calcium metabolism and calcium requirements during skeletal modeling and consolidation of bone mass. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 245-260.

McClung C, Clemmensen B, Daifotis A, Gilchrist NL, Eisman J, Weinstein RS, Fuleihan G, Reda C, Yates AJ, Ravn P. Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis. A doubleblind, randomized, placebo controlled trial. Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group. *Ann Intern Med* 1998; 128: 253–261.

McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, Adami S, Fogelman I, Diamond T, Eastell R, Meunier PJ, Reginster JY. Hip Intervention Program Study Group. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med*. 2001; 344: 333-340.

Melton LJ, Chrischilles E, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. How many women have osteoporosis?. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 1005-1010.

Melton LJ. Hip fractures: a worldwide problem today and tomorrow. *Bone* 1993; 14: 1-8.

Melton LJ. How many women have osteoporosis now?. *J Bone Min Res* 1995; 10: 175-177.

Melton LJ. Downturn in hip fracture incidence. *Public Health Rep* 1996; 111: 146-150.

Melton LJ. Epidemiology of spinal osteoporosis. *Spine* 1997; 22: 2S-11S.

Merle D'Aubigne R. Numerical evaluation of the hip function. *Rev. Chir. Orthop. Reparatrice Appar. Mot.* 1970; 56: 481-486.

Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, Cannata J, Balogh A, Lemmel EM, Pors-Nielsen S, Rizzoli R, Genant HK, Reginster JY. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 459-468.

Meyer HE, Tverdal A, Falch JA. Risk factors for hip fracture in middle-aged Norwegian women and men. *Am J Epidemiol* 1993;137:1203-1211.

Miller PD, Baran DM, Bilezikian JP, Greenspan SL, Lindsay R, Riggs BL, Watts NB. Practical clinical application of biochemical markers of bone turnover: Consensus of an expert panel. *J Clin Densitom* 1999; 2: 323-342.

Mittalhanke A, Gillen DL, Stehman-Breen C. Increased risk of mortality associated with hip fractures in the dialysis population. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 672-679.

Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001; 357: 1191–1194.

Morales Piga A. ¿Para qué sirve y cómo fracasa el remodelado óseo? *Rev Esp Reumatol* 2002; 29: 449-454.

Moro Alvarez MJ, Díaz-Curiel M. Pharmacological treatment of osteoporosis for people over 70. *Aging Clin Exp Res.* 2007; 19: 246-254.

Müller ME. The comprehensive classification of fractures of the long bones. En: Müller ME, Allgöwer M, Schneider R, Willenegger H (eds). *Manual of internal fixation*. Berlin: Springer-Verlag Editores 1991 (3º edición); 118-150.

Mundy GR, Chen D, Oyajobi OO. Bone remodeling. En: Favus MJ (ed). *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Washington D.C.: American Society for Bone and Mineral Research 2003; 46-58.

Munger RG, Cehran JR, Chiu BC. Prospective study of dietary protein intake and risk of hip fracture in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1999;69: 147-152.

Munuera L. Fracturas de la extremidad proximal del fémur. En: Munuera L (ed). *Introducción a la Traumatología y Cirugía Ortopédica*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España 1996; 297-307.

Myers AH, Robinson Eg, Van NatTa ML, Michelson JD, Collins K, Baker SP. Hip fractures among the elderly: Factors associated with in-hospital mortality. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 1128-1137.

Naves M, Díaz-López JB, Gómez Alonso C, Altadill Arregui A, Rodríguez Rebollar A, Cannata Andía JB. Estudio de incidencia de fracturas osteoporóticas en una cohorte mayor de 50 durante un periodo de 6 años de seguimiento. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 650-653.

Naves M, Díaz-López JB, Gómez Alonso C, Rodríguez-Rebollar A, Rodríguez García M, Cannata-Andía JB. The effect of vertebral fracture as a risk factor for osteoporotic fracture and mortality in a Spanish population. *Osteoporos Int* 2003; 14: 520-524.

Naves M, Díaz-López JB, Gómez C, Rodríguez-Rebollar A, Serrano-Arias M, Cannata-Andía JB. Prevalence of osteoporosis in men and determinants of changes in bone mass in a non-selected spanish population. *Osteoporosis Int* 2005; 16: 603-609.

Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsmann AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434-1441.

Newitt MC, Cummings SR, Black DM, Genant HK, Fox K, Stone K. Risk factors for first and recurrent vertebral fractures: a prospective study. *J Bone Miner Res* 1995; 10 (Suppl. 1): S468 (abstract).

NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. *JAMA* 2001; 285: 785-795.

Nolla JM, Mateo L, Rozadilla A, Del Blanco J, Pons M, Roig Escofet D. Osteoporosis en las enfermedades sistémicas. En: Cannata JB (ed). *Actualizaciones en metabolismo óseo*. Madrid: Jarpyo Editores 1992; 159-166.

Nolla JM. La densitometría ósea en el diagnóstico de la osteoporosis. *Rev Esp Reumatol* 2001; 28: 97-100.

Nogués X, Díez A, Puig J, Martínez MT, Cucurull J, Supervía A. Cambios en los índices de hospitalización por fractura femoral osteoporótica en Barcelona durante el periodo 1984-1989. *Rev Esp Enf Metab Óseas* 1997; 6:41-44.

Nurmi I, Kaukonen JP, Luthje P, Naboulsi H, Tanninen S, Kataja M, Kallio ML, Leppilampi M. Half of the patients with acute hip fracture suffer from hypovitaminosis D: A prospective study in southeastern Finland. *Osteoporos Int* 2005; 16: 2018-2024.

Olszynski WP, Davison KS, Ioannidis G, Brown JP, Hanley DA, Josse RG, Murray TM, Papaioannou A, Sebaldt RJ, Tenenhouse AM, Petrie A, Goldsmith CH, Adachi JD. Effectiveness of alendronate and etidronate in the treatment of osteoporosis in men: a prospective observational study. *Osteoporos Int* 2006 ; 17: 217-24.

Olszynski WP, Davison KS. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *Expert Opin Pharmacother*. 2008 Feb; 9: 491-498.

Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, Adami S, Weber K, Lorenc R, Pietschmann P, Vandormael K, Lombardi A. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000 Aug 31; 343: 604-610.

Paganini-Hill A, Chao A, Ross RK, Henderson BE. Exercise and other factors in the prevention of hip fracture: the Leisure World study. *Epidemiology* 1991; 2: 16-25.

Pages E, Cuxart A, Iborra J, Iona M, Bermejo B. Fracturas de cadera en el anciano. Determinantes de mortalidad y capacidad de marcha. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 687-691.

Papadimitropoulos E, Wells G, Shea V, Gillespie W, Weaver B, Zytaruk N, Cranney A, Adachi J, Tugwell P, Josse X, Greenwood C, Guyatt G, The Osteoporosis Methodology Group, The Osteoporosis Research Advisory Group 2002 VIII: Metaanalysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocrine Rev* 2000; 23: 560-569.

Parfitt AM, Mundy GR, Roodman GD, Hughes DE, Boyce BF. A new model for the regulation of bone resorption, with particular reference to the effects of bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 1996; 11:150-159.

Parker MJ, Handoll HH, Bhargara A. Conservative versus operative treatment for hip fractures. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 4: CD000337.

Parrott S. The economic cost of hip fracture in the UK. Department of Trade and Industry, Centre for Health Economics, University of York, 2000.

Pérez-López FR. Osteoporosis postmenopáusica y alendronato. La salud de la mujer climática En: Pérez-López FR, (ed). Instituto Ginecológico de Zaragoza, 2003; 399-424.

Pioli G, Barone A, Giusti A, Pizzonia M, Razzano M, Palummeri E. Predictors of mortality after hip fracture: results from 1 year follow-up. *Aging Clin Exp Res* 2006; 18: 381-387.

Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM, Roberson K, Manolagas SC, Bellido T. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest* 1999; 104: 1363-1374.

Pols H, Felsenberg D, Hanley D, Stepán J, Muñoz-Torres M, Wilkin TJ, Qin-sheng G, Galich AM, Vandormael K, Yates AJ, Stych B. A multinational placebo-controlled study of alendronate in postmenopausal women with osteoporosis results from the FOSIT study. *Osteoporos Int* 1999; 9: 461-168.

Porras AG, Holland SD, Gertz BJ. Pharmacokinetics of alendronate. Clin Pharmacokinet 1999; 36: 315-328.

Pouilles JM, Collardn P, Tremollieres F, Frayssinet P, Railhac JJ, Cahuzac JP, Autefage A, Ribot C. Accuracy and precision of in vivo bone mineral measurements in sheep using dual energy X-ray absorptiometry. Calcif Tissue Int 2000; 66: 70-73.

Quandt SA, Thompson DE, Schneider D, Nevitt M, Musliner T. Alendronate reduces the risk of clinical vertebral fracture in osteopenic women: Data from FIT. Bone 2001; 28: S229 (Abstract).

Randell AG, Nguyen TV, Bhalerao N, Silverman SL, Sambrook PN, Eisman JA. Deterioration in quality of life following hip fracture: a prospective study. Osteoporos Int 2000; 11: 460-466.

Rapado A. Epidemiology of osteoporosis in Spain. Bone 2001; 29: 299 (abstract).

Ravaud P, Reny JL, Giraudeau B, Porcher R, Dougados M, Roux C. Individual smallest detectable difference in bone mineral density measurements. J Bone Miner Res 1999; 14: 1449-1455.

Ravn P, Clemmesen B, Christiansen C. Biochemical markers can predict the response in bone mass during alendronate treatment in early postmenopausal women. Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group. Bone 1999 ; 24: 237-244.

Ravn P, Thompson DE, Ross PD, Christiansen C. Biochemical markers for prediction of 4-year response in bone mass during bisphosphonate treatment for prevention of postmenopausal osteoporosis. Bone 2003; 33: 150-158.

Ray NF, Chan JK, Thamer M, Melton LJ. Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the United States in 1995: report from the National Osteoporosis Foundation. J Bone Min Res 1997; 12: 24-35.

Recker RR. Osteoporosis in women. J Musculoskelet Neuronal Interact 2002; 2: 194.

Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, Lund B, Ethgen D, Pack S, Roumagnac I, Eastell R. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Osteoporos Int. 2000; 11: 83-91.

Reginster JY. Risedronate increases bone mineral density and reduces the vertebral fracture incidence in postmenopausal women. Clin Exp Rheumatol 2001;19:121-122.

Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, Devogelaer JP, Curiel MD, Sawicki A, Goemaere S, Sorensen OH, Felsenberg D, Meunier PJ. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 2816-2822.

Reszka AA, Halasy-Nagy JM, Masarachia PJ, Rodan GA. Bisphosphonates act directly on the osteoclast to induce caspase cleavage of mst1 kinase during apoptosis. A link between inhibition of the mevalonate pathway and regulation of an apoptosis-promoting kinase. *J Biol Chem* 1999; 274: 3467-3473.

Reszka AA. Bisphosphonate mechanism of action. *Curr Rheumatol Rep* 2003; 5: 65-74.

Rey L, Torrijos A, Armenteros J, Espinosa A, Munuera L, Gijón J. Fracturas de cadera en el Area V (Madrid). *Rev Esp Reumatol* 1995; 22: 39-42.

Rico H. Pico de masa ósea. *Osteo Update* 1992; 4: 1-5.

Riggs BL, Melton LJ. Evidence for two distinct syndromes of involutional osteoporosis. *Am J Med* 1983; 75: 899-901.

Riggs BL, Melton LJ. Involutional osteoporosis. *N Engl J Med* 1986; 314: 1676-1684.

Riggs BL, Melton LJ. Clinical heterogeneity of involutional osteoporosis: implications for preventing therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 1229-1232.

Rizzoli R, Greenspan SL, Bone G, Schnitzer TJ, Watts NB, Adami S, Foldes AJ, Roux C, Levine MA, Uebelhart B, Santora AC 2nd, Kaur A, Peverly CA, Orloff JJ. Alendronate Once-Weekly Study Group. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1988-96.

Robbins J, Aragaki AK, Kooperberg C, Watts N, Wactawski-Wende J, Jackson RD, Leboff MS, Lewis CE, Chen Z, Stefanick ML, Cauley J. Factors associated with 5-year risk of hip fracture in postmenopausal women. *JAMA* 2007; 298: 2389-2398.

Robinson CM, Adams CI, Craig M, Doward W, Clarke MCC, Auld J. Implant-related fractures of the femur following hip fracturesurgery. *J Bone Joint Surg (Am)* 2002; 84-A: 1116-1122.

Rogmark C, Sernbo I, Johnell O, Nilsson JA. Incidence of hip fractures in Malmö, Sweden, 1992-1995: a trend-break. *Acta Orthop Scand* 1999; 70: 19-22.

Rosen HN, Moses AC, Gaber J, Iloputaife ID, Ross DS, Lee SL, Greenspan SL. Serum CTX : A new marker of bone resorption which shows treatment effect more often than other markers because of low CV and large changes with bisphosphonate therapy. *Calcif Tissue Int* 2000; 66: 100-103.

Roux C, Briot K, Horlait S, Varbanov A, Watts NB, Boonen S. Assessment of non-vertebral fracture risk in postmenopausal women. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66: 931-935.

Sansom LN, Necciari J, Thiercelin JF. Human pharmacokinetics of tiludronate. *Bone* 1995; 17 (5 Suppl): 479S-483S.

Sawka AM, Thabane L, Papaioannou A, Gafni A, Hanley DA, Adachi JD. A systematic review of the effect of alendronate on bone mineral density in men. *J Clin Densitom* 2005; 8: 7-13.

SEIOMM (Sociedad Española de Investigaciones oseas y Metabolismo Mineral). Osteoporosis postmenopáusica. Guía de práctica clínica 2002.

Seibel MJ. Biochemical markers of bone remodeling. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 32: 83-113.

Senaratne SG, Pirianov G, Mansi JL, Arnett TR, Colston KW. Bisphosphonates induce apoptosis in human breast cancer cell lines. *Br J Cancer* 2000; 82: 1459-68.

Sentipal JM, Wardlaw GM, Mahan J, Matkovic V. Influence of calcium intake and growth indexes on vertebral bone mineral density in young females. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 425-428.

Serra JA, Garrido G, Vidan M, Marañón E, Brañas F, Ortiz J. Epidemiología de las fracturas de cadera en ancianos en España. *An Med Interna* 2002; 19: 389-395.

Seton M, Lasser KE, Doppelt S, Pierre-Jacques M, Connelly M. Low 25-hydroxyvitamin D and osteopenia are prevalent in persons ≥ 55 years with fracture at any site. *J Clin Densitom* 2005; 8: 454-460.

Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiel D, Felsenberg D, Recker RR, Tonino RP, Roux C, Pinchera A, Foldes AJ, Greenspan SL, Levine MA, Emkey R, Santora AC 2nd, Kaur A, Thompson DE, Yates J, Orloff JJ. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate Once-Weekly Study Group. *Aging (Milano)* 2000 ;12: 1-12.

Shane E, Tremain WJ, Khosla S. Bisphosphonates and the Upper Gastrointestinal Tract: Skeletal Gain Without Visceral Pain? *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 1029-1030.

Sierra RJ, Cabanela ME. Conversion of failed hip hemiarthroplasties after femoral neck fractures. *Clin Orthop* 2002; 399: 129-139.

Silverman SL, Chesnut III CH. Calcitonin therapy for osteoporosis. En: Favus MJ (ed). *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Washington D.C.: American Society for Bone and Mineral Research 2003: 342-344.

Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, Barr CE, Arvesen JN, Abbott TA, Silverman S. 2006 Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc* 2006; 81:1013-1022.

Smith DM, Nance WE, Kang Kw, Christian JC, Johnston CC. Genetic factors in determining bone mass. *J Clin Invest* 1973; 52: 2800-2808.

Solomon DH, Finkelstein JS, Katz JN, Mogun H, Avorn I. Underuse of osteoporosis medications in elderly patients with hip fracture. *Am J Med* 2003; 115: 398-400.

Stromqvist B, Nilsson LT, Egund N, Thorngren KG, Wingstrand H. Intracapsular pressures in undisplaced fractures of the femoral neck *J Bone Joint Surg (Br)* 1988; 70B: 192-194.

Suri S, Monkkonen J, Taskinen M, Pesonen J, Blank MA, Phipps RJ, Rogers MJ. Nitrogen-containing bisphosphonates induce apoptosis of Caco-2 cells in vitro by inhibiting the mevalonate pathway: a model of bisphosphonate-induced gastrointestinal toxicity. *Bone* 2001; 29: 336-343.

Svensson O, Strömberg L, Öhlén G, Lindgren U. Prediction of the outcome after hip fracture in elderly patients. *J Bone Joint Surg (Br)* 1996; 78B: 115-121.

Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet*. 2007; 370: 657-666.

Thiebaud D, Burckhardt P, Costanza M, Sloutskis D, Gilliard D, Quinodoz F, Jacquet A-F, Burnand B. Importance of albumin, 25(OH)-vitamin D, and IGFBP-3 as risk factors in elderly women and men with hip fracture. *Osteoporos Int* 1997; 7: 457-462.

Tierney GS, Goulet JA, Geernfield ML, Port FK. Mortality after fracture of the hip in patients who have end-stage renal disease. *J Bone Joint Surg (Am)* 1994; 76A: 709-712.

The WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Genève: World Health Organization, 1994.

Tobin WJ. An atlas of the comparative anatomy of the upper end of the femur. Further evidence and confirmation of Wolff's Law of Bone Transformation. Clin Orthop Relat Res 1968; 56: 83-103.

Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, Rodriguez-Portales JA, Menkes CJ, Wasnich RD, Bone HG, Santora AC, Wu M, Desai R, Ross PD. Skeletal benefits of alendronate: 7- year treatment of postmenopausal osteoporotic women. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3109-3115.

Tosteson AN, Gottlieb DJ, Radley DC, Fisher ES, Melton LJ III. Excess mortality following hip fracture: the role of underlying health status. Osteoporos Int. 2007; 18:1463-1472.

Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomized double blind controlled trial. BMJ 2003; 326: 469.

Tsai KS, Yen ML, Pan HA, Wu MH, Cheng WC, Hsu SH, Yen BL, Huang KE. Raloxifene versus continuous combined estrogen/progestin therapy: Densitometric and biochemical effects in healthy postmenopausal Taiwanese women. Osteoporosis Int 2001; 12: 1020-1025.

Upadhyay A, Jain P, Mishra P, Maini L, Gautum VK, Dhaon BK. Delayed internal fixation of fractures of the neck of the femur in young adults. A prospective, randomized study comparing closed and open reduction. J Bone Joint Surg (Br) 2004; 86B: 1035-1040.

Van Beek E, Lowik C, Van der Pluijm G, Papapoulos S. The role of geranylgeranylation in bone resorption and its suppression by bisphosphonates in fetal bone explants in vitro: A clue to the mechanism of action of nitrogencontaining bisphosphonates. J Bone Miner Res 1999;14:722-729.

van Eijken M, Tsang S, Wensing M, de Smet PA, Grol RP. Interventions to improve medication compliance in older patients living in the community: a systemic review of the literature. Drugs Aging 2003; 20:229-40.

van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. Does a fracture at one site predict later fractures at other sites? A British cohort study. Osteoporos Int. 2002; 13: 624-629.

Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Increased mortality in patients with a hip fracture-effect of pre-morbid conditions and post-fracture complications. Osteoporosis Int 2007; 18: 1583-1593.

von Muhlen DG, Greendale GA, Garland CF, Wan L, Barrett-Connor E. Vitamin D, parathyroid hormone levels and bone mineral density in community-dwelling older women: The Rancho Bernardo Study. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1721–1726.

Visser M, Deeg DJ, Lips P; Longitudinal Aging Study Amsterdam. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5766-5772.

Wang XM, Yu SF, Yang ZP. Apoptosis of osteoclast-like cells induced by alendronate is related to Fas gene expression. *Chin J Dent Res* 2000; 3: 26-32.

Wasnisch RD. Bone mass measurements: prediction of risk. *Am J Med* 1993; 95(supl. 1): S6-S10.

Watts NB. Therapies to improve bone mineral density and reduce the risk of fracture: clinical trial results. *J Reprod Med* 2002; 47(1 Suppl): 82-92.

Watts NB. Bisphosphonates for treatment of osteoporosis. En: Favus MJ (ed). *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Washington D.C.: American Society for Bone and Mineral Research 2003; 336-341.

Watts NB. Fundamentals and pitfalls of bone densitometry using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). *Osteoporos Int* 2004; 15: 847–854.

Weatherall M. A meta-analysis of 25 hydroxyvitamin D in older people with fracture of the proximal femur. *N Z Med J* 2000; 113:137–140.

Wedja B, Hintze G, Katschinski B, Olbricht T, Benker G. Hip fractures and the thyroid: a case-control study. *J Intern Med* 1995; 237: 241-247.

Wengreen HJ, Munger RG, West NA. Dietary protein intake and risk of osteoporotic hip fracture in elderly residents of Utah. *J Bone Miner Res* 2004;19:537-545.

Wolinsky FD, Fitzgerald JF, Stump TE. The effect of hip fracture on mortality, hospitalization and functional status: a prospective study. *Am J Public Health* 1997; 87: 398-403.

White BL, Fisher WD, Laurin CA. Rate of mortality for elderly patients after fracture of the hip in the 1980's. *J Bone Joint Surg (Am)* 1987; 69A: 1335-1343.

Writing Group for the ISCD Position Development Conference. Indications and reporting for dual-energy x-ray absorptiometry. *J Clin Densitom*. 2004; 7: 37-44.

Ylitalo P, Holli K, Monkkonen J, Elo HA, Juhakoski A, Liukko-Sipi L, Ylitalo R. Comparison of pharmacokinetics of clodronate after single and repeated doses. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999; 37:294-300.

Zuckerman JD, Skovron ML, Koval KJ, Aharonoff G, Frankel VH. Postoperative complications and mortality associated with operative delay in older patients who have a fracture of the hip. *J Bone Joint Surg (Am)* 1995; 77A: 1551-1556.